



Retningslinje for misbrugsanalysering for klinisk biokemiske laboratorier

2022
Version 2

FORORD

Formål

Formålet med retningslinjen er:

- At give råd og vejledning om misbrugsanalysering primært i urin og sikre at analysen foregår på en faglig forsvarlig måde.
- At bidrage til national ensretning inden for misbrugsanalysering.
- At give information til rekvirenter om rekvirering, prøvehåndtering og fortolkning.

Ved misbrugsanalyser forstås test for misbrugsstoffer (fx amfetamin, kokain, cannabis og morfin) samt 'nye psykoaktive stoffer' (NPS) og en række lægemidler med potentiale for udvikling af afhængighed, der misbruges grundet deres rusvirkning. Misbrugsstoffer defineres generelt ved stoffer, som er listet i den til en hver tid gældende udgave af *Det Europæiske overvågningscenter for narkotika og narkotikamisbrug's (EMCDDA's)* [1] liste over euforiserende stoffer, men kan omfatte alle substanser, der pga. en ønsket virkning eller bivirkning anvendes uhensigtsmæssigt.

Retningslinjens fokus er diagnostisk analysering, der ikke forudsætter de præanalytiske betingelser som kendes fra retskemien og doping-relateret prøvehåndtering.

Misbrugsanalysering rejser mange analysetekniske, retslige og etiske problemstillinger, som ikke alle beskrives i denne retningslinje.

Målgruppe

- Klinisk biokemiske afdelinger, som udfører kliniske misbrugsanalyser for euforiserende stoffer og lægemidler i forbindelse med diagnostik, behandlingskontrol, stikprøvekontrol og udredning af akutte forgiftninger.
- Rekvirenter og prøvetagere, som er involveret i misbrugstestning.

Retningslinjen er til en vis grad fleksibel med hensyn til, at laboratorier kan have særlige behov og opgaver inden for misbrugstestning.

Baggrund for retningslinjen

Denne reviderede retningslinje – af den første udgave (2013) [2] – er udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Selskab for Klinisk Biokemi (DSKB) i 2022. Retningslinjen er baseret på arbejdsgruppens erfaringer, nationale og internationale retningslinjer samt litteratur inden for feltet.

Arbejdsgruppen

Den reviderede retningslinje er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af DSKB i 2020. Arbejdsgruppen består af:

Eva Greibe, Biokemiker, Lektor, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital.

Torben Breindahl, Hospitalskemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Regionshospital Nordjylland.

Elke Hoffmann-Lücke, Overlæge, Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital.

Lars Pedersen, Kemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Slagelse Sygehus.

Palle Fruekilde, Biokemiker, Blodprøver og Biokemi, Odense Universitetshospital.

Per Bo Jensen, Kemiker, Klinisk Biokemisk Afdeling, Bispebjerg Hospital.

Kim Dalhoff, MD, Professor, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital.

ANBEFALINGER

Generelle anbefalinger

- Manuelle hurtigtests (urinstix) bør ikke anvendes i rutinebrug i et klinisk biokemisk laboratorium, men bør kun benyttes til akutte undersøgelser i samarbejde med kliniske afdelinger, hvis 'positive' resultater altid verificeres med en konfirmatorisk analyse.
- Tæt samarbejde mellem rekvirent og analyserende laboratorium bør tilstræbes omkring prøvetagning og tolkning af analyseresultater.

Anbefalinger til rekvirenten

- Rekvirenten bør kontrollere prøvetagningen, da incitamentet for at snyde eller manipulere med prøven kan være betydelig.
- Rekvirenten bør være særligt opmærksom på korrekt håndtering og forsendelse af prøvemateriale for at sikre korrekt resultat.

Information vedr. korrekte håndtering af prøvemateriale er beskrevet i retningslinjen.

Anbefalinger til laboratoriet

- Laboratoriet, der udfører misbrugsanalyser, bør have et metodespecifikt kvalitetssikringssystem, og som minimum tilbyde konfirmatorisk analyse af de mest almindelige og hyppigste misbrugsstoffer, der er angivet i retningslinjen som "Gængse misbrugsstoffer".
- Laboratoriet bør tilbyde rådgivning om prøvetagning samt tolkning af analyseresultat.
- Laboratoriet bør altid rapportere stofkoncentrationer $\leq$ *cutoff* som 'negative' og stofkoncentrationer $>$ *cutoff* som 'positive' ved diktome svar.
- Prøvematerialets validitet bør altid testes før analyse for misbrugsstoffer. Analyse af U-Kreatinin bør som minimum foretages og gerne suppleres med bestemmelse af pH, osmolaritet og/eller massefylde.
- Entydig stofidentifikation ved massespektrometriske analyser bør altid sikres ved bestemmelser af mindst én 'qualifier' pr. analyt.

INDHOLDSFORTEGNELSE

FORORD	2
Formål	2
Målgruppe	2
Baggrund for retningslinjen	2
Arbejdsgruppen	3
ANBEFALINGER.....	4
Generelle anbefalinger	4
Anbefalinger til rekvirenten	4
Anbefalinger til laboratoriet	4
INDHOLDSFORTEGNELSE	5
DEFINITION AF BEGREBER	7
LOVGIVNING.....	9
KRAV TIL LABORATORIET	10
REKVIRENTER	12
PRØVEMATERIALE.....	13
Biologisk materiale	13
Prøveindsamling.....	13
Prøveopbevaring i laboratoriet	14
TRANSPORT AF PRØVEN	15
Fremsendelse af prøven	15
Prøvens stabilitet	15
TEST AF PRØVENS INTEGRITET	16
Modtagekontrol af prøvens validitet	16
Acceptkrav for U-Kreatinin	16
Acceptkrav for Massefylde	17
Acceptkrav for Osmolaritet	17
Acceptkrav for pH	17
Særlige opmærksomhedspunkter ved test af prøvens validitet	17
ANALYSERING	19
Screeningstests / hurtigtests	19
Konfirmatorisk tests	21

KVALITETSSIKRING	23
TOLKNING.....	25
Analytisk vurdering af analyseresultatet.....	25
Medicinsk vurdering af analyseresultatet	25
FORGIFTNINGER.....	27
Akutte forgiftninger	27
Rådgivning fra Giftlinjen.....	27
RESULTATAFGIVELSE.....	28
Generelt om resultatafgivelse	28
Rapportering af analyseresultater for screeninger.....	29
Rapportering af analyseresultater for konfirmatoriske analyser	29
ANDET.....	30
Arbejdspladstestning for rusmidler	30
Testning af sundhedspersonale	30
Retskemiske analyser og analyser for politiet.....	31
Analyse af konfiskeret stof	31
Dopinganalyse og analyse af anabole steroider	31
Analyse af spyt	31
REFERENCER.....	32
BILAG	36
Bilag 1 – De mest gængse misbrugsanalyser i Danmark og deres <i>cutoff</i>	36
Bilag 2 – Vejledende påvisningstider i urin	40
Bilag 3 – Tolkning af analyseresultater	42
Bilag 4 – Ofte stillede spørgsmål og standardsvar	48

DEFINITION AF BEGREBER

<i>Cutoff</i>	Tærskelværdi (ng/ml), der adskiller ' <i>positive</i> ' fra ' <i>negative</i> ' resultater. <i>Cutoff</i> anvendes både for screenings- og konfirmatoriske tests. For <i>cutoff</i> for de mest gængse misbrugsstoffer, se Bilag 1.
Falsk negativ	Resultat, der angiver at stoffet ikke er til stede i prøven (over <i>cutoff</i> koncentration), selvom dette faktisk er tilfældet.
Falsk positiv	Resultat, der angiver tilstedeværelse af et stof i prøven (over <i>cutoff</i> koncentration), selvom dette ikke er tilfældet.
GC-MS	Gaskromatografi og massespektrometri. Tidligere var dette betragtet som referencemetode for klinisk misbrugstestning. I dag er de fleste metoder erstattet med LC-MS.
Hurtigtest	Screeningstest, ofte i form af urinstix.
Konfirmatorisk test	Analyse baseret på kromatografi og massespektrometri, der bestemmer (verificerer) om et ' <i>positivt</i> ' screeningsresultat er rigtigt eller forkert eller direkte bestemmer et stof i prøven uden indledende screening.
Kreatinin	Muskelnedbrydningsprodukt, der for et individ udskilles med omtrent konstant mængde pr. døgn. Kreatinin er en velegnet markør for urinprøvers fortyndingsgrad og validitet. Ved højt væskeindtag falder kreatininkoncentrationen i urin.
LC-MS	En generel betegnelse for væskekromatografi og massespektrometri. Det apparatur, som hyppigst anvendes til kliniske misbrugsanalyser i Danmark er LC-MS/MS - det såkaldte tandem massespektrometre ('triple quadrupol') apparatur. Retskemien benytter også 'high resolution' massespektrometri, der ikke er så udbredt i de kliniske analyselaboratorier.

Screeningstest	Immunkemisk test opbygget på anvendelsen af antistoffer. De kan opdeles i 1) automatiserede laboriemetoder, og 2) manuelle metoder (plader, urinstix m.m.). Sidstnævnte kaldes også 'hurtigtest'.
Qualifier	Betegnelse for anvendelse af ekstra ioner (eller ion-transitioner) ved brug af massespektrometri til entydig stofidentifikation. Qualifieren skal forefindes i et bestemt forhold til Quantifieren for at sikre, at denne stammer fra den korrekte analyt (misbrugsstof).
Quantifier	Den ion, der bruges til at kvantificere analytten (misbrugsstoffet) i LC-MS/MS.
Workplace Drug Testing	Arbejdspladsundersøgelse for rusmidler og narkotika. Anvendes fx som præansættelsestestning eller varslede/uvarslede tests for ansatte i særlige erhverv (transportsektor, offshore m.m.).

LOVGIVNING

Sundhedsstyrelsens generelle krav og bekendtgørelser skal følges i forbindelse med laboratoriets arbejde med misbrugsanalyser, herunder vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling [3] og vejledning om behandling af akutte rusmiddelforgiftninger [4]. Reference [3] anvender dog ikke de angivne acceptkriterier for urinprøvers validitet og følger ikke konsensus fra internationale retningslinjer.

Sundhedsstyrelsen anbefaler *ikke* brug af hurtigtests.

Der er ingen danske bekendtgørelser, love eller retningslinjer inden for Workplace Drug Testning i Danmark. Her henvises til de europæiske retningslinjer for Workplace Drug Testing i urin eller spyt [5,6], som endnu ikke er implementeret i alle EU-lande herunder Danmark.

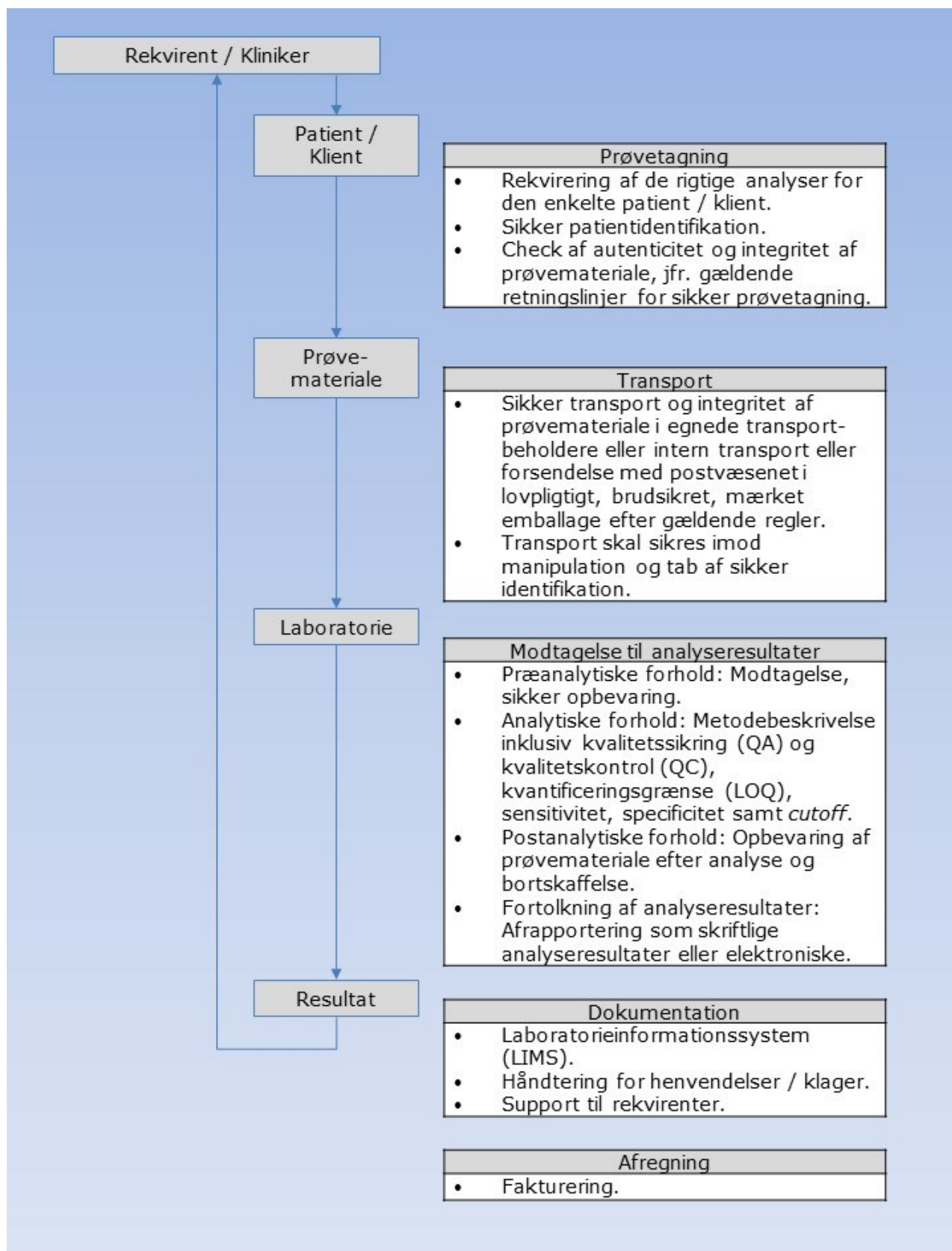
KRAV TIL LABORATORIET

Laboratorier, der udfører og rapporterer resultater for misbrugsanalyser, skal have et kvalitetssikrings- og kvalitetskontrolsystem, der omfatter alle aspekter af processen for misbrugsanalyser, inkl., men ikke begrænsede til:

- Procedurer for prøvemodtagelse, opbevaring og validitetstestning.
- Procedurer for screenings- og/eller konfirmatorisk testning.
- Procedurer for rapportering af resultater, herunder autokommentering og afvisning af prøver, hvor krav til prøvens integritet ikke er opfyldt.
- Vurdering af testresultater, herunder besvarelse af henvendelser fra rekvirenter, der ønsker uddybning af analyseresultaterne.
- Håndtering af klagesager og eventuelle analysefejl.
- Deltagelse i præstationsprøvninger for euforiserende stoffer.
- Kvalificerede fagpersoner, der er trænet og har erfaring i alle metoder og procedurer, herunder en grundig forståelse for farmakologi og uddybende fortolkning af laboratorieresultater.

Laboratorier akkrediterede efter ISO 15189 eller ISO 17025 opfylder dette, men ISO-akkreditering af selve misbrugsanalyserne er *ikke* et krav. For så vidt muligt gøres brug af validerede analysemetoder, idet det bemærkes at inklusion af nye psykoaktive stoffer i metoderne kan gøre det nødvendigt med hyppige opdateringer og tilpasning af analysemetoder.

Figur 1 illustrerer, hvordan en ubrudt kæde af informationer og praktiske hændelser kan sikres fra prøvetagning til afgivelse af analyseresultat.



Figur 1. Overblik over mulig vej fra prøvetagning til analyseresultat.

REKVIRENTER

Rekvirenten er dén, der praktisk håndterer prøvetagningen og rekvirerer misbrugsanalysen. Rekvisenten har et overordnet ansvar for, at prøvetagningen foregår på en etisk forsvarlig måde, som samtidig minimerer risikoen for fejl, snyd og manipulation af prøverne.

Rekvirenter af kliniske misbrugsanalyser er fx praksissektoren, kliniske afdelinger på sygehuse, psykiatriske afdelinger, bosteder, behandlingsinstitutioner (regionale, kommunale eller private), familieretshuset, Styrelsen for patientsikkerhed, søfartslæger samt kriminalforsorgens fængsler, arresthuse og fodlænkeafdelinger.

Rekvirenter bør opfordres til forsigtighed ved fortolkning af prøveresultater, der kan give anledning til alvorlige konsekvenser for den testede, samt risikoen for både '*falsk positive*' og '*falsk negative*' screeningsresultater med immunkemiske metoder. Det bør ligeledes præciseres for enhver rekvirent af misbrugsanalyser, at resultatet kun giver et øjebliksbillede af et eventuelt misbrug af rusmidler og/eller lægemidler. Vel at mærke inden for et tidsvindue for detektion/påvisning, som varierer meget for de enkelte stoffer (jf. **Bilag 2**). Urinprøver kan ikke benyttes til at vurdere om en borger var påvirket af stoffer på prøvetagningstidspunktet.

Rekvirenter kan med fordel søge information om analyserne i de respektive klinisk biokemiske afdelingers analysefortegnelser.

Rekvirenter med adgang til Webreq, Minikald, Sundhedsplatformen el. lign. skal benytte elektronisk rekvirering. For rekvirenter uden adgang til sådanne elektroniske systemer benyttes almindeligvis en rekvisitionsseddel, som skal udfyldes og vedlægges sammen med prøven.

Rekvirenter/prøvetagere 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. Således bør man under ingen omstændigheder kunne medbringe en prøve, som er udtaget på forhånd af patienten/borgeren.

PRØVEMATERIALE

Biologisk materiale

Urin er det primære prøvemateriale til misbrugsanalyser inden for klinisk biokemi, men laboratoriet kan også vælge at udføre analyser på andet prøvemateriale (fx blod, plasma, serum, spyt, sved og hår). Hår som prøvemateriale er fx egnet til langtidskontrol ved arbejdspladstestninger for transportsektoren og anvendes rutinemæssigt i udlandet. Anvendelsen af spyt til misbrugstestning er stigende i udlandet og må formodes fremover at blive et supplement til hurtigtestning i urin, også i Danmark (jf. side 31). Aktuelt er der dog ingen klinisk biokemiske afdelinger, som råder over analysemetoder til analyse af euforiserende stoffer i spyt, idet både de analytter, som man bestemmer, og *cutoff* for disse er forskellige fra urinalysering.

Prøveindsamling

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.

Prøveindsamling er et kritisk punkt i misbrugstestningen, da der er risiko for følgende:

- Manipulation af prøven, fx ved fortynding eller substitution.
- Fejlhåndtering af prøver efter at denne er afgivet.
- Forbytning af prøven med andre borgeres.

Det er altid prøvetagerens ansvar:

- At sikre fuld identifikation af den testede.
- At sikre dokumentation af prøvetagningstidspunktet.
- At sikre at prøven afgives på prøvetagningsstedet (under opsyn).
- At sikre at prøvetagningslokalet om muligt er uden mulighed for fx fortynding med vand (ved fx at farve toilet vandet) eller anden manipulation af prøven.
- At sikre opsamling af prøvematerialet i korrekt og egnet opsamlingsbeholder, herunder sikre korrekt mærkning af opsamlingsbeholder med navn, cpr-nummer, stregkode mv.
- At sikre arbejdsro på prøvetagningsstedet for at undgå fejl.
- At sikre at der ikke sker en forurening fra én prøve til en anden (undgå genbrug af glas og pipetter).
- At prøven er autentisk fx ved at måle/scanne temperaturen uden fysisk kontakt med prøvematerialet (ved måling inden for 5 min. efter prøvetagning bør temperaturen være mellem 30°C og 38°C) og foretage visuel inspektion/farvevurdering af prøven. Evt. afvigelser noteres til laboratoriet.

- Om nødvendigt at indsamle oplysninger om indtagelse af medicin eller lægemidler, som kan interferere med laboratoriets analysemetoder eller vise *'sande positive'* resultater.

Et prøvetagningssystem, der sikrer ekstra, forseglet materiale til reanalyser (B-prøve), som ved fx dopinganalyser, er ikke påkrævet og er ikke i anvendelse ved klinisk biokemiske laboratorier i øjeblikket.

Ved tilfælde af uoverensstemmelser og fejlmærkninger gælder laboratoriets almindelige regler for entydig patientidentifikation. Uoverensstemmelser kan medføre, at prøven ikke analyseres, og rekvirenten bør oplyses om disse fejl, så de kan undgås.

Prøveopbevaring i laboratoriet

Det er almindeligt, at urinprøver opbevares i en kort tidsperiode efter analysens afslutning, indtil de herefter kasseres med andet biologisk affald i laboratoriet. Prøverne skal opbevares på en måde, der sikrer god stabilitet ift. et eventuelt behov for reanalysering. Laboratoriet har ikke pligt til at langtidsopbevare prøver medmindre dette er aftalt med rekvirenten. Frysning ved mindst -20°C sikrer generelt, at *'positive'* urinprøver er egnede til gentaget testning. Hvis prøver fryses i en kortere periode efter aftale med rekvirenten, bør laboratoriet registrere den ønskede opbevaringstid/årsag og kassere prøven, når denne er overskredet.

TRANSPORT AF PRØVEN

Fremsendelse af prøver

Urinprøven skal sendes til laboratoriet hurtigst muligt. Sendes urinprøven ikke samme dag, kan det anbefales, at den opbevares mørkt og på køl, men det er ikke et krav. Der anvendes normalt ikke fremsendelse af prøver på tøris eller på anden vis nedkølet.

Der skal benyttes godkendt emballage, der sikrer prøven mod beskadigelse/læk, og kuverten skal mærkes efter gældende lov.

Prøvens stabilitet

Der er ikke konsensus om prøvestabilitet af urin til misbrugstestning udtrykt ved en fast tidsperiode. Det modtagende laboratorium sætter grænserne for holdbarhed eller andre præ-analytiske forhold ud fra deres specifikke analyseprogram. Betydningen for instabilitet afhænger også af de anvendte analysemetoder. Fx vil hydrolyse af konjugater for opiatier normalt ikke have kritisk betydning, da man bestemmer både konjugeret og ikke-konjugeret stof. Ligesom man generelt og globalt accepterer det adsorptionstab man har for cannabinoider til det primære prøvetagningsglas. Ved analyse af stoffer med kendt begrænset stabilitet under normale forsendelsesforhold, bør prøven sendes under betingelser, som bedst muligt sikrer stabiliteten. Da prøvens pH-værdi stiger under opbevaring, vil der være tendens til en basisk hydrolyse af esterforbindelser, såsom methylphenidat og kokain. Det er derfor vigtigt at bestemme disse stoffers hydrolyseprodukter, henholdsvis ritalinsyre og benzoylecgonin.

TEST AF PRØVENS INTEGRITET

Modtagekontrol af prøvens validitet

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

Test af prøvens integritet har til formål at påvise, at prøven fremsendt til analysering er urin og ikke er for tynd (evt. tilsat vand). Der skal altid analyseres for U-Kreatinin, som er biomarkør for urinprøvens fortyndingsgrad. Acceptkrav til testning af prøvens integritet er beskrevet i de europæiske retningslinjer for rusmiddeltestning på arbejdspladser [5,6].

Urinprøver bør normalt centrifugeres, idet de oftest efter opbevaring/fremsendelse indeholder udfældede forbindelser. Der bør bruges separate, udtagne portioner (aliquots) af prøven til test af prøvens integritet samt til screenings- og konfirmationstest.

Prøvens integritet bør altid vurderes ved bestemmelse af U-Kreatinin, gerne suppleret med bestemmelse af pH, osmolaritet og/eller massefylde.

Se **Figur 2** samt uddybende forklaring herunder.

Acceptkrav for U-Kreatinin:

- Hvis U-Kreatinin $\leq 0,5$ mmol/L: Prøven er ikke valid til misbrugstestning. Prøveresultat afgives med kommentar, fx *'Prøven er for tynd til testning', 'Det må formodes at prøven er manipuleret og derfor ikke kan anvendes'* eller lignende formulering.
- Hvis U-Kreatinin er mellem 0,5 - 2,0 mmol/L: Prøven kan betragtes som 'tynd', men kan analyseres. Rekvirenten bør advares om risici for *'falsk negative'* resultater, fx med teksten *'Urinen er tynd - negative resultater skal tages med forbehold'*. Undlad at benytte udtrykket 'fortyndet', da det indikerer, at prøven er forsøgt sløret ved tilsætning af vand.
- Hvis U-Kreatinin er $> 2,0$ mmol/L: Prøven er egnet til misbrugstestning uden særlige forbehold.

De angivne acceptkrav for U-Kreatinin er i overensstemmelse med kravene i de europæiske retningslinjer [5,6]. U-Kreatinin kan med fordel suppleres med bestemmelse af pH, osmolaritet og/eller massefylde med følgende acceptkriterier:

Acceptkrav for massefylde:

- Urinens specifikke massefylde kan bestemmes som et ekstra mål for fortyndingsgraden, når U-Kreatinin er $< 2,0$ mmol/L. Acceptable niveauer for specifik massefylde er 1,0010 - 1,0200 g/ml [5]. Der skal ikke rundes op til 4 decimaler, dvs. en urinprøve med specifik massefylde på 1,0009 er uegnet til misbrugsanalysering.

Acceptkrav for osmolaritet:

- Urinens osmolaritet kan bestemmes som et ekstra mål for fortyndingsgraden, når U-Kreatinin er $< 2,0$ mmol/L. Acceptable niveauer for osmolaritet er 50 - 750 mOsm/kg [7].

Acceptkrav for pH:

- pH-værdier i området 4 - 9 betragtes som normale, og prøven er egnet til misbrugstestning i henhold til europæiske retningslinjer [5,6]. pH-værdier < 4 eller > 9 kan betragtes som manipulations-suspekter og bør rapporteres med kommentar, fx *'Prøvens pH-værdi er uden for acceptgrænser'*.

Det er generelt gældende, at hvis leverandøren af den analysemetode, som anvendes til immunkemisk screening af prøven, har mere snævre pH-grænser end ovenstående, så kan det være nødvendigt, at pH-justere prøven, inden analyse udføres.

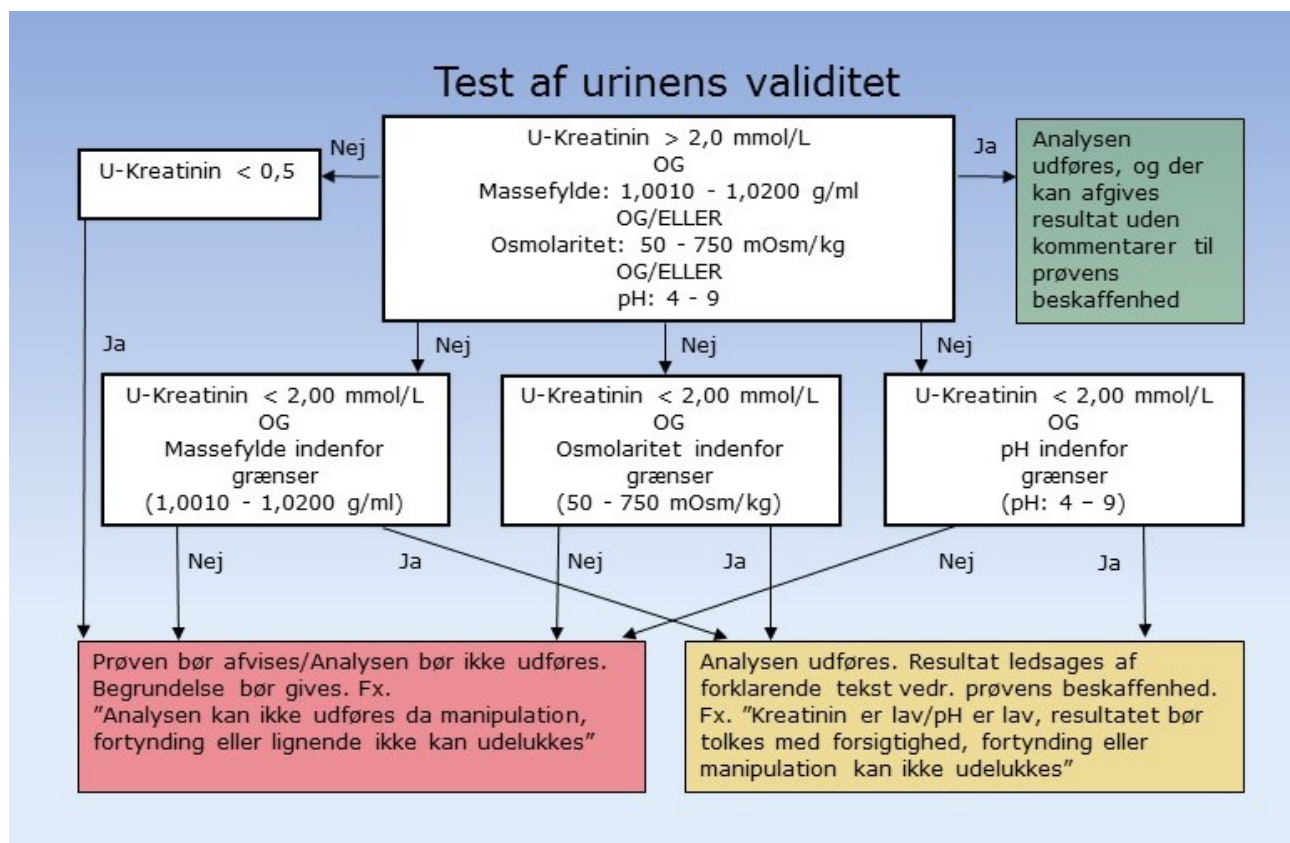
Særlige opmærksomhedspunkter ved test af prøvens validitet:

U-Kreatinin, massefylde og osmolaritet kan være afvigende hos særlige populations- og patientgrupper (fx spædbørn, gravide, diabetes patienter og patienter med forstyrrelse i nyrefunktionen eller i dialyse og muligvis patienter fra akutafdelinger). Rekvirenten og laboratoriet bør være opmærksomme på disse grupper, hvis markører falder uden for acceptkravene.

pH kan stige i prøven i dagene efter prøvetagning, særligt ved opbevaring ved stuetemperatur eller varmere [8].

Andre kommentarer/begrundelser for at analyser ikke kan udføres:

'Uegnet til testning', 'Kan ikke udføres pga. interferens' eller af andre årsager, fx hvis prøven er uklar eller indeholder tydeligt blod og lignende.



Figur 2. Test af prøvens validitet før analyse af misbrugsstoffer.

ANALYSERING

Kliniske misbrugsanalyser udføres primært som laboratorieanalyser på klinisk biokemiske afdelinger i Danmark. Herudover benyttes hurtigtests som patientnær testning i et ukendt – men sandsynligvis – meget stort omfang.

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

1. Laboratorier, der udfører både screenings- og konfirmatoriske test, eller evt. har implementeret alle analyser med konfirmatorisk analysekvalitet.
2. Laboratorier, der ikke selv udfører nogle former for misbrugsanalyser, og således kun sender prøver til andre laboratorier.
3. Laboratorier, der udfører screenings-, men ikke konfirmatoriske test, og således sender prøver med '*positive*' screeningsresultater til konfirmatorisk analyse andetsteds.

Laboratorier i 2. og 3. kategori skal aftale fremsendelse af prøver til konfirmatorisk testning med et kategori 1 laboratorium. I skrivende stund (2022) kan følgende misbrugslaboratorier på klinisk biokemiske afdelinger kategoriseres som kategori 1 laboratorier: Aarhus Universitetshospital, Regionshospital Nordjylland, Odense Universitetshospital, Bispebjerg Hospital og Slagelse Sygehus. Det er vigtigt at koordinere *cutoff* grænser imellem laboratorierne. **Figur 3** viser et forslag til analysestrategi.

Screeningstests / hurtigtests:

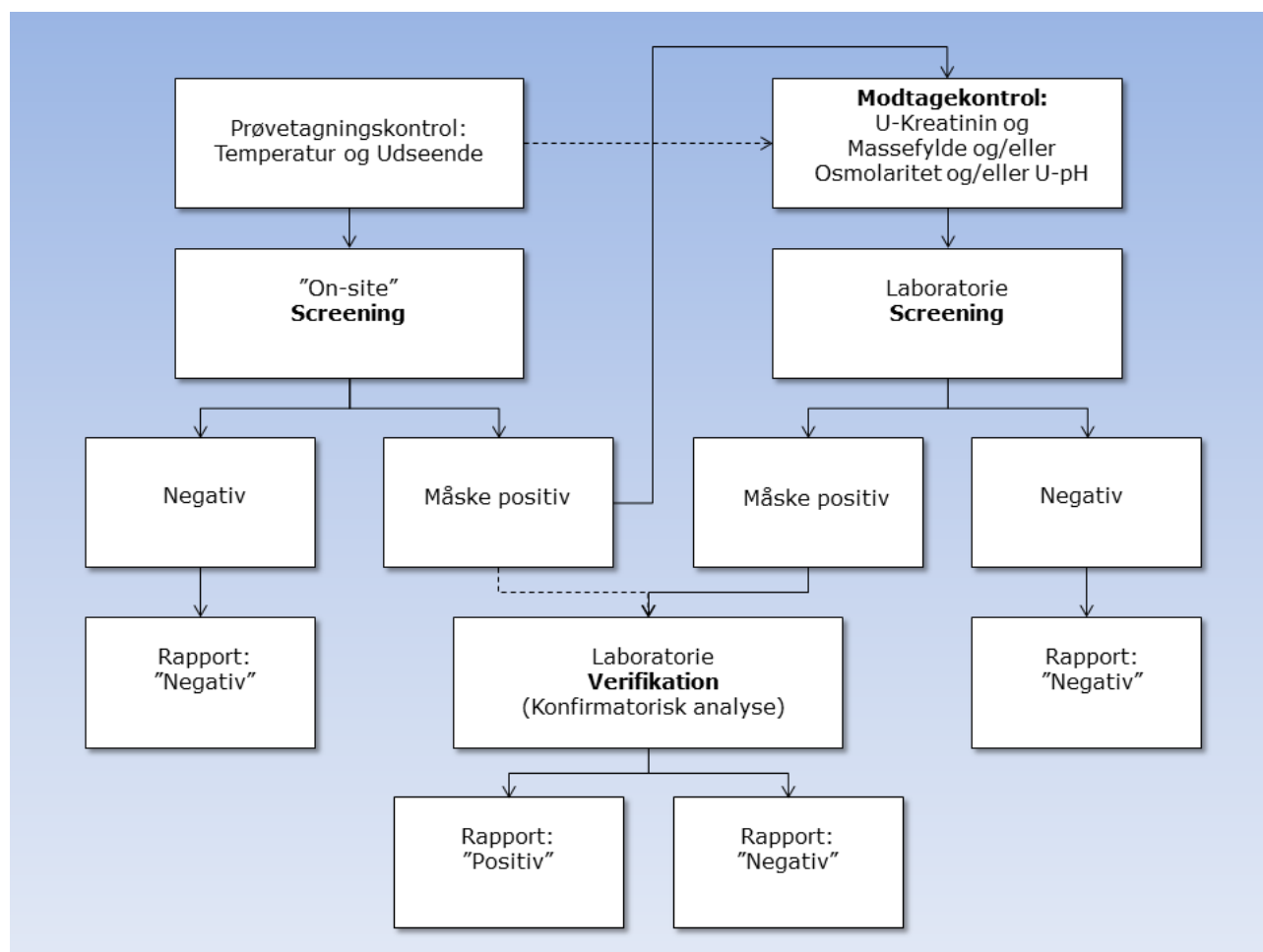
Screeningstests er en primær test som bruges til at adskille '*negative*' prøver fra '*muligvis positive*'. En screeningstest er sjældent specifik for alle aktuelle stoffer og forbundet med stor analytisk usikkerhed. Et '*positivt*' screeningsresultat skal derfor altid verificeres med en konfirmatorisk analyse.

Screeninger baseret på immunkemiske principper kan være følgende:

- Fuldt validerede, automatiserede metoder, der udføres på laboratorieudstyr.
- Patientnær testning med 'stand-alone' apparatur.
- Manuelle hurtigtests (urinstix).

Manuelle hurtigtests bør ikke anvendes i rutinebrug i et klinisk biokemisk laboratorium, men kan benyttes til akutte screeninger i samarbejde med kliniske afdelinger, hvis et

hurtigt resultat er påkrævet. Hurtigtesten skal være valideret og godkendt af laboratoriet, og medarbejderen skal være oplært i brug af testen. Grundet risikoen for '*falsk positiv*', skal resultatet af en hurtigtest *altid* verificeres med en konfirmatorisk test. For en generel anbefaling af screenings *cutoff*-grænser, se **Bilag 1**.



Figur 3. Analysestrategi for screening og konfirmatorisk analyse. På laboratorier er det en stigende trend at udføre analyse med konfirmatorisk metode direkte efter modtagelse.

Hvis en screeningstest er negativ:

Er screeningstesten negativ, kan der for de testede stoffer afgives et '*negativt*' resultat. Rekvirenter bør oplyses om, at risikoen for '*falsk negativ*' er høj, når testningen kun er baseret på en hurtigtest. En betydelig risikofaktor er, at man ved patientnær testning normalt ikke tester for prøvens fortyndingsgrad (U-Kreatinin). Således kan for tynde prøver, som burde kasseres, medføre '*falsk negativ*' resultater.

Hvis en screeningstest er positiv:

Er screeningstesten positiv, betragtes resultatet som '*måske positiv*', og der udføres en konfirmatorisk test (verifikation) på en anden portion af samme prøvemateriale for at

bekræfte eller afkræfte tilstedeværelsen af stofgruppen, det enkelte stof eller beslægtede metabolitter.

'Positive' immunkemiske screeninger skal altid følges op af en konfirmatorisk test. Der findes dog enkelte undtagelser for dette som delvist er beskrevet i *Vejledning til læger der behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin* [3].

Det drejer sig om følgende situationer:

- Når en hurtigtest udføres patientnært, og man kan konfrontere den testede med en *'positiv'* test for et receptpligtigt lægemiddel, som er benyttet i substitutionsbehandlingen. En *'positiv'* test for methadon bør således ikke give behov for konfirmatorisk analyse, hvis patienten får ordineret lægemidlet.
- Når en hurtigtest udføres patientnært, og man kan konfrontere den testede med en *'negativ'* test for lægemidler benyttet i substitutionsbehandlingen, og borgeren indrømmer medicinforbrug.

Men for andre screeninger, især for grupper, såsom benzodiazepiner og opiater, vil man *ikke* med en hurtigtest kunne identificere de stoffer, som giver anledning til det *'positive'* resultat. Risikoen for at den testede har brugt flere forskellige lægemidler er betydelig, og prøven bør derfor indsendes til konfirmatorisk testning.

Eksempel:

Når en hurtigtest udføres patientnært og er *'positiv'* for benzodiazepin-gruppen, så kan borgeren have brugt flere forskellige lægemidler eller evt. også et syntetisk benzodiazepin. Sendes prøven ikke til konfirmatorisk testning, kan sidemisbruget skjules. Dette kan være til klar ulempe i behandlingen af borgeren, der fastholdes i sit sidemisbrug.

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.

Hvis man undlader at udføre konfirmatoriske analyser er der en reel fare for at nye, potentielt farlige stoffer ikke opdages. Dette kan være til fare for folkesundheden og myndigheders mulighed for at gribe ind over for situationer, hvor der bør advares mod overdosering og risiko for forgiftninger og dødsfald.

Konfirmatorisk tests

Tilstedeværelsen af misbrugsstoffer, indikeret ved en *'positiv'* screeningstest, bør verificeres med en konfirmatorisk test, som generelt kræver en specifik analyseteknik, fx LC-MS/MS. En konfirmatorisk test er en specifik analyse, som påviser tilstedeværelsen af et eller flere bestemte stoffer i prøven, evt. også metabolitter og

konjugater. En konfirmatorisk test kan være både kvalitativ, semi-kvantitativ og kvantitativ. En konfirmatorisk test kan også – med stor fordel – udføres direkte, uden en forudgående screening.

For en generel anbefaling af konfirmatoriske *cutoff*-grænser, se **Bilag 1**.

For misbrugsstoffer med vigtige metabolitter:

Vigtige metabolitter bør indgå i de konfirmatoriske analyser, da disse nedbrydningsprodukter ofte kan detekteres i længere tid end selve stoffet. Bestemmelse af metabolitter kan også afsløre, om der er tilsat lægemidler til urinprøven i et forsøg på at skjule 'non-compliance' fx ved forsømmelse af substitutionsbehandling med methadon og buprenorphin. For resultatafgivelse af misbrugsstoffer med vigtige metabolitter, se "Resultatafgivelse" (side 29) samt **Bilag 1** for anbefalede metabolitter.

For misbrugsstoffer med glukuroniderede konjugater:

For stoffer, der findes helt eller delvist glukuroniderede i urinen, anbefales det enten at bruge analysemetoder, der også måler glukuroniderede konjugater, eller at hydrolysere glukuroniderne før analyse. For resultater af glukuronider, se "Resultatafgivelse" (side 29). *Cutoff*-grænsen er principielt (beregningsmæssigt) den samme om man bruger en analysemetode, der analyserer glukuroniderede stoffer, eller om der hydrolyseres inden analyse.

Konfirmatoriske analyser skal være validerede i det omfang, at det er muligt og praktisk gennemførligt, under hensyntagen til at analyseprogrammet kan være omfattende og gerne inkludere helt nye stoffer. Det anbefales at alle laboratorier, der udfører misbrugsanalyser, tilbyder analyse af de mest gængse misbrugsstoffer (**Bilag 1**).

Der henvises generelt til '*Guidance for Industry - Bioanalytical Method Validation*' [9], der indeholder gode anbefalinger til både kromatografi og massespektrometri.

Laboratoriet skal oplyse rekvirenter om, hvilke *cutoff*-grænser man benytter til hhv. screenings- og/eller konfirmatorisk analyse. Uventede '*positive*' eller '*negative*' resultater kan oftest forklares ved, at patientnær testning med hurtigtest og konfirmatorisk testning har forskellig *cutoff*, se **Bilag 1**.

KVALITETSSIKRING

Konfirmatoriske analysemetoders væsentligste opgave er at sikre en fuldstændig entydig stofidentifikation. Hvor screeninger – i kraft af deres analyseprincip – kan have 'falsk positive' og 'falsk negative' resultater, så må dette ikke være tilfældet for de konfirmatoriske analysemetoder.

Specifikke anbefalinger til kromatografiske og massespektrometriske analysemetoder findes i en række internationalt anerkendte dokumenter, som ikke diskuteres i detaljer i denne retningslinje. Dog skal følgende fremhæves:

- Analysemetoder bør valideres efter sædvanlige kliniske biokemiske analyseprincipper (se fx [9]).
- CV% og bias omkring *cutoff* bør ikke overstige 15%.
- Isotopmærkede interne standarder anbefales.
- Stoffer identificeres efter retentionstid og specifikke ion-transitioner (MRM), ionspor (GC-MS) eller fulscanningsspektre (GC-MS, QTOF-MS). Disse parametre bør kalibreres med standarder analyseret i samme batch som prøverne.
- Det anbefales at benytte mindst én 'qualifier' ion (dvs. mindst 2 ion-overgange pr. stof), gerne flere ved LC-MS og GC-MS metoder for at sikre stofidentifikationen.
- For krav til relative intensiteter af 'qualifier' ioner, se **Tabel 1**.
- Ved anvendelse af hydrolyse af konjugater (glukuronider/sulfater) bør der indgå en kvalitetskontrol i hver batch, som monitorerer hydrolyseeffektiviteten.
- Ved analyse af glukuronider direkte ved LC-MS metoder, udføres en omregning og summering af glukuronid(er) og ikke-konjugeret stof, så det svarer til den totale stofkoncentration, som man ville have målt efter fuldstændig hydrolyse.
Eks: morfin-3-glukuronid + morfin-6-glukuronid (omregnet til morfin) + morfin (ikke-konjugeret) = totalsum, der sammenholdes med *cutoff* for morfin.
- Det anbefales, at hovedmetabolitter detekteres (se **Bilag 1**). Dette giver større sikkerhed i identifikation af stoffet. Hvis stoffet eller hovedmetabolitten overstiger *cutoff*, rapporteres prøven 'positiv'. Metabolitter summeres ikke, som det anvendes ved glukuronider, dvs. at for hver enkelt metabolit gælder som hovedregel den aktuelle *cutoff* som for hovedstoffet.
- Kalibratorer og kvalitetskontrolprøver kan være fremstillet ved tilsætning af certificerede standardopløsninger til en biomatrice eller vand. De kan også være fremstillet af kommerciel fabrikant. Krav til håndtering og analyse af kvalitetskontroller følger de normale retningslinjer for lægemiddelanalyser [9-11], under hensyntagen til, at de fleste analyser ikke er kvantitative.
- Laboratoriet bør deltage i eksterne kvalitetssikringsprogrammer. Det gælder også de laboratorier, som kun udfører immunkemiske screeninger.

- Manuelle indtastninger bør reduceres så meget som muligt, da de kan lede til fejlindtastninger. Hvis de anvendes, bør man udføre dobbeltindtastning.
- Automatisk overførte tal fra apparatur til Laboratorieinformationssystemer (LIMS) kan medføre fejl, idet støj eller fejlintegrerede toppe kan overstige analysemetodens *cutoff*. Gode procedurer til databehandling bør være implementerede for at undgå dette.
- Det vigtigste princip for kvaliteten af konfirmatoriske analyser er at undgå 'falsk positive' resultater.

Tabel 1. Maximum tilladelig tolerance for relative ion intensiteter for massespektrometriske analysemetoder		
Relativ intensitet (% af basepeak)	GC-MS¹	LC-MS/MS²
> 50%	± 10%	± 20%
> 20-50%	± 15%	± 25%
> 10-20%	± 20%	± 30%
< 10%	± 50%	± 50%

Tabellen er baseret på [12].

¹GC-MS med ioniseringsmetode EI (electron impact).

²LC-MS/MS og relaterede teknikker

TOLKNING

Analytisk vurdering af analyseresultatet

Laboratorier, som udfører misbrugstests, bør have personale med de nødvendige kvalifikationer inden for misbrugsanalysering og tolkning af analyseresultater.

Ved vurdering af analyseresultater på LCMS-metoder bør følgende fejlkilder overvejes:

- Afsmitning ('carry-over') fra robotter og pipetter kan give anledning til '*falsk positiv*' resultater og er en væsentlig fejlkilde at have i betragtning ved konfirmatoriske analyser. Omhyggelige skylle/vaske-procedurer for autosampleren skal sikre, at prøver med meget høje stofkoncentrationer ikke giver anledning til afsmitning i den næstfølgende prøve. Ved tvivlstilfælde bør laboratoriet have procedurer, som sikrer, at prøven reanalyseres.
- Matrix-effekter kan medføre, at analyseresultater ikke kan rapporteres. Usikkerhed med hensyn til stofidentifikation bør altid komme den testede borger til fordel i form af et '*negativt*' analyseresultat.
 - '*Ion-suppression*' kan forekomme og hindre effektiv detektion, når signalet fra en anden forbindelse i høj koncentration undertrykker et givent signal fra et misbrugsstof. I værste fald kan analysen ikke gennemføres med den pågældende metode.
 - Retentionstiden kan skifte væsentligt som en 'matrix-effekt'. Hvis et lignende skift i retentionstid ses for den isotopmærkede interne standard, kan både et '*negativt*' og '*positivt*' analyseresultat rapporteres. Alternativt kan prøven fortyndes og reinjiceres.

Medicinsk vurdering af analyseresultatet

En prøve kan give et '*falsk positivt*' og/eller '*falsk negativt*' resultat. Det kræver en vurdering, der skal foretages af videnskabeligt trænet laboratoriepersonale, typisk læge eller biokemiker, som besidder en grundig forståelse for analysemetoder og specifik viden om toksikologi/farmakologi.

For hjælp til tolkning af analysesvar og for eksempler på svar til hyppige spørgsmål, se **Bilag 3 og 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. Rekvirenten anbefales derfor at udtage flere urinprøver gennem behandlingsforløbet.

Et '*positivt*' resultat kan også skyldes brug af receptpligtig eller håndkøbsmedicin. En vigtig del af misbrugstestningen er den endelige vurdering af de sande '*positive*' resultater. Selvom anvendelsen af prøveresultater er rekvirentens fulde ansvar, bør laboratoriet tilbyde vejledning for rekvirenter, der ønsker en uddybende forklaring af analyseresultatet, fejlkilder m.m. Hvis der er tvivl om, hvorvidt et resultat skyldes stofindtagelse, må usikkerheden nødvendigvis komme den testede borger til fordel.

Krydsreaktionslister – som viser den enkelte immunkemiske screeningsmetodes specificitet/selektivitet – skal være tilgængelige i laboratoriet og bør også være tilgængelige for rekvirenten, så man fx kan vurdere om et '*positivt*' screeningsresultat kunne skyldes brug af ordinerede lægemidler. Krydsreaktionslister er dog sjældent opdaterede og kan derfor være misvisende. Krydsreaktioner bestemmes ofte efter tilsætning af en opløsning af det pågældende lægemiddels aktive substans til urin, og ikke som analyse af autentiske patientprøver indeholdende metabolitter og konjugater. Laboratoriet bør holde sig opdateret med 'krydsreaktionslister' for de immunkemiske screeninger, som de selv udfører.

Misbrugsstoffer har forskellige 'påvisningsvinduer', hvor det er muligt at måle stoffet (og/eller dets metabolit) i urinen efter indtag. Påvisningsvinduet vil også afhænge af den teknik, som man bruger til at analysere for stoffet, da screeningsanalyser typisk har en højere *cutoff* end konfirmatoriske analyser. Dette skyldes, at screeningsanalyser ofte er mindre følsomme end konfirmatoriske analyser og er udfordret af problemer med krydsreaktion fra andre misbrugsstoffer og lægemidler, der kan resultere i '*falsk positive*' analysesvar. Vejledende påvisningstider for de mest gængse misbrugsanalyser kan ses i **Bilag 2**.

Specielle forhold omkring tolkning af analyseresultater er omtalt i **Bilag 3**.

FORGIFTNINGER

Akutte forgiftninger

I forbindelse med akutte rusmiddelforgiftninger kan det være en fordel for udredningen – i samarbejde med de kliniske afdelinger - at sikre prøvemateriale til frysning, som evt. senere kan udleveres til retskemisk analyse. Ved behov for *post-mortem* retskemisk analyse vil der typisk forløbe så lang tid inden anmodningen om udlevering af prøvemateriale modtages, at almindeligt prøvemateriale fra klinisk biokemiske analyser allerede er kasseret. Klinisk biokemiske afdelinger kan også formidle, at prøvemateriale bliver analyseret ved en retskemisk afdeling efter aftale.

Forgiftningsanalyser, såsom P-paracetamol, P-salicylat og andre lægemiddelanalyser (fx tricykliske antidepressiva), som er relevante ved forgiftninger, selvmordsforsøg eller fejldosering, er ikke omfattede af denne vejledning om misbrugsanalyser. Det bør fremgå klart fra laboratorievejledninger, at disse analyser, der er tilgængelige som akutanalyser hele døgnet, skal rekvireres særskilt af klinikerne. Ligeledes omfatter denne vejledning ikke analyse af methanol og ethylenglycol.

Rådgivning fra Giftlinjen

Giftlinjen rådgiver borgere og sundhedspersoner pr. telefon om forgiftninger med lægemidler, rusmidler og miljøgifte. Giftlinjen er døgnåben og dækker hele landet inklusive Grønland og Færøerne. Rådgivningen foretages af specialuddannede sygeplejersker og speciallæger inden for det toksikologiske område. Rådgivningen indebærer en detaljeret udredning af "gift" eksponeringen (hvad er der indtaget, hvor meget er der indtaget, og hvornår er det indtaget), samt indhentning af vitale parametre og kliniske symptomer, når patienten er indlagt. Herefter sammenfattes alle oplysninger i en risikovurdering og rådgivning om udredning (fx supplerende blod- eller urinprøver), overvågning og behandling. Alle data registreres i Giftlinjens database, hvilket muliggør opfølgning på de enkelte forgiftningshenvendelser, og en mere generel overvågning af forgiftningsmønstre i Danmark. Giftlinjen samarbejder med forskellige nationale institutioner som fx Lægemiddelstyrelsen, Sundhedsstyrelsen og politiet og udveksler informationer med disse institutioner. Oplysninger om nye ulovlige rusmidler der finder vej til Danmark, tilgår Giftlinjen fra Sundhedsstyrelsen, og mistanke om uhensigtsmæssig brug af lægemidler rejst af Lægemiddelstyrelsen kan bestyrkes af Giftlinjen eller visa versa. Giftlinjen har et bredt international netværk med mulighed for at konferere sjældne og alvorlige forgiftninger med udenlandske specialister.

Kontakt til Giftlinjen:

Henvendelser fra borgere: 82121212. Henvendelser fra sundhedspersoner: 38635555.

RESULTATAFGIVELSE

Generelt om resultatafgivelse

Analyseresultatet skal afrapporteres på en forståelig og utvetydig måde.

- Analyseresultater $\leq$ *cutoff* rapporteres '*negative*'.
- Analyseresultater $>$ *cutoff* rapporteres '*positive*'.

At rapportere '*påvist*' og '*ikke påvist*' kan virke misledende, idet laboratoriet meget ofte faktisk har påvist stoffet i en prøve, men under den gældende *cutoff* koncentration.

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

Som hovedregel anbefales, at man rapporterer det stof eller den metabolit (med NPU-kode), som man har målt i analysemetoden. Hvis man vælger at rapportere fx 'kokain', men måler metabolitten benzoylecgonin, er man reelt set i strid med grundprincipperne for Dansk Akkreditering (DANAK) og NPU-systemet og i værste fald kan der opstå usikkerhed omkring, hvad analysemetoden bestemmer. Der kan dog forekomme situationer, hvor navnet på det stof, som man måler, kan skabe forvirring hos klinikerne. I disse tilfælde kan det enkelte laboratorie vælge en løsning, der er tydelig og forståelig for klinikerne.

Et '*negativt*' resultat efter screenings- eller konfirmatorisk test kan uden supplerende information rapporteres til rekvirenten.

'*Positive*' resultater kan nødvendiggøre fortolkning eller hjælp til fortolkning fra laboratoriet. Rutinesituationer bør løses med autokommentering fra laboratoriets IT-system.

For stoffer, som har komplicerede navne eller forkortelser, kan man med fordel – for de '*positive*' resultater – også knytte en autokommentar, hvor forkortelsen forklares. Eksempler på dette:

- EDDP er primær metabolit af methadon.
- MDMA er '3,4-methylenedioxyamfetamin' (Ecstasy)
- Ritalinsyre er primær metabolit af methylphenidat.
- THC-COOH er primær urinmetabolit af og markør for det euforiserende stof THC i cannabis.

Rapportering af analyseresultater for screeninger

En screeningstest er som oftest kvalitativ og afrapporteres med '*positiv*' eller '*negativ*'. Det kan være hensigtsmæssigt at undlade at rapportere de '*positive*' screeningsresultater i laboratoriets EDB-systemer, da det overføres til borgerens data på www.sundhed.dk. Herved er der betydelig risiko for, at sundhedspersonale fortolker det '*positive*' screeningsresultat som validt og konfirmatorisk, også selvom en konfirmatorisk analyse findes i samme resultatsæt. En løsning på ovenstående dilemma, kan være at vælge en kode for '*positive*' screeningsresultater, fx 'Udført', 'Videresendt', 'Se konfirmatorisk analyse' eller lignende.

Rapportering af analyseresultater for konfirmatoriske analyser

Analyseresultatet kan være både kvalitativt ('*positiv*'/'*negativ*'), semikvantitativt ('<' eller '>') og kvantitativt med angivelse af stoffets koncentration i ng/mL (µg/L), eventuelt korigeret for urinens fortyndingsgrad med U-Kreatinin.

For misbrugsstoffer med konjugater (fx glukuronideringer) anbefales at afgive resultatet som et samlet resultat (total, dvs. sum), hvis de forskellige konjugater bestemmes individuelt. Hvis misbrugsstoffet hydrolyseres (deglukuronideres) inden analyse, afgives resultatet direkte (total koncentration).

For misbrugsstoffer med indikative metabolitter anbefales at også måle de mest hyppige metabolitter. Det kan være individuelt, hvordan laboratorierne håndterer disse analyser. Det afhænger ofte af stoffet (og dens metabolitter), og det er både muligt at afgive separate resultater eller bruge resultatet af metabolitten som markør. Sumresultat anvendes normalt ikke. For oversigt over vigtige metabolitter, se **Bilag 1**.

Ønsker rekvirenten yderligere indsigt i resultatet, skal laboratoriets rådata være tilgængelige, evt. i form af en backup af data. 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 1** findes endvidere en anbefalet liste over NPU-koder, primære metabolitter og *cutoffs* for de mest gængse misbrugsanalyser i Danmark.

ANDET

Arbejdspladstestning for rusmidler

Testning som led i arbejdspladsundersøgelser for rusmidler (*'Workplace Drug Testing'*) er stigende i Danmark. Det omfatter bl.a. helbredsundersøgelser af jernbanepersonale, testning af søfolk og undersøgelser for private arbejdspladser, hvor der kræves en *'drug test'*. Prøver indsendes oftest via praksissektoren (typisk af egen praktiserende læge), der generelt er samarbejdsvillig til at rekvirere testningen og tage ansvar for prøvetagningen. Dog skal det bemærkes, at urinprøverne behandles og transporteres som andre rutineprøver på en måde, der ikke opfylder de strenge krav til *'Chain-of-Custody'*, som er beskrevet i de Europæiske retningslinjer [5, 6].

Der findes i øjeblikket ingen dansk lovgivning eller specifikke nationale regler for arbejdspladsundersøgelser for rusmidler, hvilket vil sige, at testningen for rusmidler i høj grad foregår *ad-hoc* og med risiko for retssikkerheden for den testede. De Europæiske retningslinjer [5, 6] er endnu ikke implementerede i Danmark. Det kan give udfordringer med hensyn til spørgsmål om betaling, nægtelse af afgivning af urinprøve og udvælgelse af et standardiseret analyseprogram (hvilket i praksis vil variere meget fra region til region).

Hvis en klinisk biokemisk afdeling vælger at udføre arbejdspladstestninger, kan denne aktuelle retningslinje for klinisk biokemisk laboratoriepraksis betragtes som et minimum. Andre kvalitets- eller rapporteringskrav (herunder engelsksprogede rapporter) må aftales internt med rekvirenten. De involverede firmaer er som regel indstillet på at dække udgifterne, som ikke betragtes som en opgave for Sundhedsvæsenet.

Testning af sundhedspersonale

Styrelsen for Patientsikkerhed overvåger sundhedspersonale, hvis der har været problemer med stofbrug, evt. også med særlige lægemidler (anæstetika) fra arbejdspladsen. Disse analyser vil i nogle tilfælde rekvireres til klinisk biokemiske afdelinger via praksissektoren, men Styrelsen anvender også selv hurtigtests til formålet. Der kan være behov for at testning af sundhedspersonale behandles efter procedurer, der internt aftales mellem personaleafdelingen ved den pågældende institution og den klinisk biokemiske afdeling. Herunder anvendelse af fiktive cpr-numre og andre tiltag, der kan beskytte den ansattes anonymitet, i overensstemmelse med regionale retningslinjer.

Retskemiske analyser og analyser for politiet

Denne aktuelle retningslinje fra Dansk Selskab for Klinisk Biokemi omfatter ikke analyser direkte rekvireret af politimyndigheden, fx i forbindelse med trafikkontrol eller kriminalsager. Disse prøver analyseres på landets retskemiske afdelinger, som har lovhjemmel til at anmode om udlevering af andet prøvemateriale (fuldblod, plasma, urin) fra hospitalerne [13]. Således udfører de klinisk biokemiske afdelinger ikke opgaver for politiet, og evt. henvendelser skal sendes videre til de retskemiske afdelinger. Retskemiske analyser og kliniske misbrugsanalyser repræsenterer to vidt forskellige områder med hensyn til kvalitetskrav, rapportering og anvendelse i samfundet.

Analyse af konfiskeret stof

Konfiskeret stof (pulver, tabletter mm) bør altid afleveres på en sikker måde til politiet eller til en retskemisk afdeling for analyse af indholdet. Det bør ikke forsøges analyseret anden steds, ej heller med immunkemiske screeningsmetoder til urin. Dette skyldes, at screeningsmetoder, som er validerede til misbrugsstoffer i urin i lave koncentrationer, ikke uden videre kan benyttes til analyse af andre prøvematerialer, herunder konfiskeret stof. Risikoen for 'falske' resultater er meget høj. Derudover er der en høj risiko for at kontakt med et konfiskeret stof kan forårsage en forgiftning. Nye syntetiske opioider (fentanyl, carfentanil m.m.) er meget potente og hudkontakt med stoffer eller indånding af pulver kan forårsage en akut forgiftning.

Dopinganalyser og analyse af anabole steroider

Der er i øjeblikket ingen laboratorier, som er godkendte til dopinganalyser i Danmark, og prøver til dopinganalyse sendes derfor til udlandet. Der kan være brug for analyse af anabole steroider i forbindelse med misbrugsbehandling eller behandling af familiesager. Rigshospitalet udfører ikke længere disse analyser, og ved et konkret behov må rekvirenten derfor henvises til laboratorier i andre skandinaviske lande.

Analyse af spyt

Analyse af misbrugsstoffer i spyt er endnu ikke vidt udbredt i Danmark, men interessen blandt rekvirenter stiger. Rekvirenter, der benytter hurtigtests til spyttestning bør – forud for anvendelsen – aftale med laboratoriet, der udfører konfirmatoriske tests, hvordan et 'positivt' resultat for spyttestning skal verificeres. Spyttanalysering er baseret på et helt andet koncept end urintestning, og der er væsentlige forskelle i forbindelse med fortolkning, fejlkilder, påvisningstider og *cutoff* grænser. For 'positiv' spyttestning anbefales det, at laboratoriet udfører en urinalyse for en prøve udtaget på omtrent samme tidspunkt som spyttesten samt en ekstra urinprøve udtaget ca. 4-6 timer senere. Fortolkningen af spyttesten versus urinalysen er en specialistopgave. Analysemetoder for analyse af spyt og urin er principielt meget forskellige, fx måles cannabis som tetrahydrocannabinol (THC) i spyt, ikke som metabolitten THC-COOH, som i urin. Krav til følsomhed for apparatur til konfirmatoriske analyser er væsentlig højere for spyttanalyser.

REFERENCER

- [1] Det Europæiske overvågningscenter for narkotika og narkotikamisbrug (EMCDDA). EMCDDA home page | www.emcdda.europa.eu
- [2] Retningslinje for udførelse af misbrugsanalyser i klinisk biokemi (2013). [DSKB-Retningslinjer-for-misbrugsanalyser.pdf](#)
- [3] Vejledning til læger, som behandler opioidafhængige patienter med substitutionsmedicin. <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2016/10375>
- [4] Vejledning om behandling af akutte rusmiddelforgiftninger (2012). <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2012/vejledning-om-behandling-af-akutte-rusmiddelforgiftninger>
- [5] European Guidelines for Workplace Drug Testing in Urine. European Workplace Drug Testing Society (EWDTS), 2015, version 2. www.ewdts.org.
- [6] Taskinen et al. European guidelines for workplace drug testing in urine. Drug Testing and Analysis 2017, 9, 853-865.
- [7] Cook et al. Evaluation of Freezing Point Depression Osmolality for Classifying Random Urine Specimens Defined as Substituted Under HHS/DOT Criteria. Jour. Anal. Tox. 2002, 26, 424-429.
- [8] Cook et al. Urine pH: The effects of time and temperature after collection. Jour. Anal Tox. 2007, 31, 486-496.
- [9] Guidance for Industry - Bioanalytical Method Validation (USDHHS, FDA, CDER, CVM). May 2018. <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Bioanalytical-Method-Validation-Guidance-for-Industry.pdf>
- [10] DSKB's anbefaling til metodevalidering i klinisk biokemiske laboratorier: 1 (dskb.dk)
- [11] Hiemke et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017.
- [12] 2002/567/EC: Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the

interpretation of results: 2002/657/EC: Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results (Text with EEA relevance) (notified under document number C(2002) 3044) - Publications Office of the EU (europa.eu)

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

[14] Verstraete AG. Detection times of drugs of abuse in blood, urine and oral fluid. Ther Drug Monit. 2004, 2, 200-5.

[15] Regionshospital Nordjylland KB. Oversigt Misbrugsanalyser 2021 [cited 2022 25-01]. Available from: <https://laboratorievejledning.rn.dk/>

[16] Moeller KE, Kissack JC, Atayee RS, et al. Clinical Interpretation of Urine Drug Tests: What Clinicians Need to Know About Urine Drug Screens. Mayo Clin Proc. 2017 May;92(5):774-796.

[17] Westin AA. [Cannabis and urine samples]. Tidsskr Nor Lægeforen. 2011 Mar 18;131(6):577-80.

[18] Schuster RM, Potter K, Vandrey R, et al. Urinary 11-nor-9-carboxy-tetrahydrocannabinol elimination in adolescent and young adult cannabis users during one month of sustained and biochemically-verified abstinence. J Psychopharmacol. 2020 Feb;34(2):197-210.

[19] Westin AA, Mjones G, Burchardt O, et al. Can physical exercise or food deprivation cause release of fat-stored cannabinoids? Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2014 Nov;115(5):467-71.

[20] Spindle TR, Cone EJ, Herrmann ES, et al. Pharmacokinetics of Cannabis Brownies: A Controlled Examination of Delta9-Tetrahydrocannabinol and Metabolites in Blood and Oral Fluid of Healthy Adult Males and Females. J Anal Toxicol. 2020 Oct 12;44(7):661-671.

[21] Vandevenne M, Vandenbussche H, Verstraete A. Detection time of drugs of abuse in urine. Acta Clin Belg. 2000 Nov-Dec;55(6):323-33.

[22] Martini MBA, Batista TBD, Henn IW, et al. Whether drug detection in urine and oral fluid is similar? A systematic review. Crit Rev Toxicol. 2020 Apr;50(4):348-358.

[23] Andas HT, Enger A, Oiestad AM, et al. Extended Detection of Amphetamine and Methamphetamine in Oral Fluid. Ther Drug Monit. 2016 Feb;38(1):114-9.

- [24] Comiran E, Carlos G, Barreto F, et al. Lisdexamfetamine and amphetamine pharmacokinetics in oral fluid, plasma, and urine after controlled oral administration of lisdexamfetamine. *Biopharm Drug Dispos.* 2021 Jan;42(1):3-11.
- [25] Jufer R, Walsh SL, Cone EJ, et al. Effect of repeated cocaine administration on detection times in oral fluid and urine. *J Anal Toxicol.* 2006 Sep;30(7):458-62.
- [26] Ahmadimanesh M, Naeini MB, Rouini MR, et al. Assessment of tramadol pharmacokinetics in correlation with CYP2D6 and clinical symptoms. *Drug Metab Pers Ther.* 2020 Jun 29;35(2).
- [27] Cone EJ, Heltsley R, Black DL, et al. Prescription opioids. I. Metabolism and excretion patterns of oxycodone in urine following controlled single dose administration. *J Anal Toxicol.* 2013 Jun;37(5):255-64.
- [28] DePriest AZ, Heltsley R, Black DL, et al. Prescription Opioids. V. Metabolism and Excretion of Oxymorphone in Urine Following Controlled Single Dose Administration. *J Anal Toxicol.* 2016 Oct;40(8):566-574.
- [29] Allen KR. Interference by venlafaxine ingestion in the detection of tramadol by liquid chromatography linked to tandem mass spectrometry for the screening of illicit drugs in human urine. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(2):147-53.
- [30] Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):879-923.
- [31] Kronstrand R, Nystrom I, Andersson M, et al. Urinary detection times and metabolite/parent compound ratios after a single dose of buprenorphine. *J Anal Toxicol.* 2008 Oct;32(8):586-93.
- [32] Cummings OT, Enders JR, McIntire GL, et al. Fentanyl-Norfentanyl Concentrations During Transdermal Patch Application: LC-MS-MS Urine Analysis. *J Anal Toxicol.* 2016 Oct;40(8):595-600.
- [33] Silverstein JH, Rieders MF, McMullin M, et al. An analysis of the duration of fentanyl and its metabolites in urine and saliva. *Anesth Analg.* 1993 Mar;76(3):618-21.
- [34] ElSohly MA, Gul W, Murphy TP, et al. LC-(TOF) MS analysis of benzodiazepines in urine from alleged victims of drug-facilitated sexual assault. *J Anal Toxicol.* 2007 Oct;31(8):505-14.
- [35] Breindahl T, Hindersson P. Methylphenidate is distinguished from amphetamine in drug-of-abuse testing. *J Anal Toxicol.* 2012, Sep;36(7):538-9.

[36] Breindahl T, Kimergård A, Leutscher PDC, Hindersson P. Implementation of Mathematical Models to Predict New Cannabis Use by Urine Drug Testing: It Is Time to Move Forward. J Anal Toxicol. 2021 Jul 10;45(6):e15-e19.

Anden relevant litteratur

Handbook of Workplace Testing (2. edition). Edited by Jeri D. Roper-Miller, Bruce Goldberger. AACC Press (2009).

Drugs of Abuse Handbook. Editor-in-Chief Steven B. Karch. CRC Press (1998). Ny revideret 3. udgave følger i 2022.

Drugs of Abuse Testing. Amitava Dasgupta. Jones and Bartlett Publishers (2010).

Bilag 1 – De mest gængse misbrugsanalyser i Danmark og deres *cutoff*

Anbefalede *cutoff* grænser og NPU koder samt vigtige metabolitter for screenings/immunkemiske og for konfirmatoriske misbrugstest i Danmark er vist i tabellen. De anbefalede *cutoff* værdier kan ændre sig, når avanceret teknologi eller andre overvejelser berettiger identifikation af disse substanser i andre koncentrationer. *Cutoff* niveauer for substanser, der ikke er nævnt i bilaget, må aftales med rekvirenten under hensyntagen til den teknik, der vil blive brugt. Hvis specifikke metabolitter medtages i de konfirmatoriske analyser, vil det lette fortolkningen, udvide påvisningsvinduet og medføre lavere risiko for 'falsk negative' konfirmatoriske analyseresultater.

De angivne *cutoffs* er baseret på [5,6] og erfaringer fra de kliniske biokemiske afdelinger i Danmark.

Stofgruppe	Komponent		Cutoff (ng/ml)		NPU nr.	
			Screen/immun-kemisk analyse	Konfirmatorisk analyse	Screen/immun-kemisk analyse	Konfirmatorisk analyse
Cannabis / Hash	THC-COOH		50	15	08957 (screen pos/neg) 08997 (stix)	26809 (pos/neg) 28551 (kvantitativ) 29339 (Krea.Korr.)
Amfetaminer inkl. MDMA	Amfetamin + analoger		500	--	08960	--
	Amfetamin		500	200	--	18177
	Metamfetamin		500	200	04520	27991
	3,4-Methylen-dioxymetamfetamin	MDMA ('Ecstasy')	500	200	04701	28011
Kokain	Benzoylegonin (Kokain metabolit)	Kokain er ustabil i urin	300/150 ¹	100	08955	27163 (Benzoylegonin) 27987 (Benzoylegonin + Kokain)
Methylphenidat	Ritalinsyre (Methylphenidat metabolit)	Methylphenidat er ustabil i urin	--	100	--	29098

Stofgruppe	Komponent		Cutoff (ng/ml)		NPU nr.	
		Kommentar	Screen/immun-kemisk analyse	Konfirmatorisk analyse	Screen/immun-kemisk analyse	Konfirmatorisk analyse
Opiater / Opioider	Opiater + analoger		300/2000 ²	--	08990	--
	6-mono-acetyl-morfin (Heroin metabolit)	Heroin er ustabilt i urin	--	10	54052	08927
	Kodein		300/2000 ²	300/2000 ²	--	26818
	Morfin		300/2000 ²	300/2000 ²	--	26819
	Oxycodon		100	50	14591	60488
	Oxymorphon		--	50	--	04256
	Tramadol		--	100	--	04549
	O-Desmethyl-tramadol (Tramadol metabolit)	Bestemmes normalt ikke solitært	--	100	--	28454
	Methadon		300	250	02722	18180
	2-Ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenyl-pyrrolidin (Methadon metabolit)	EDDP	--	75	--	21699

Stofgruppe	Komponent		Cutoff (ng/ml)		NPU nr.	
		Kommentar	Screen/immun-kemisk analyse	Konfirmatorisk analyse	Screen/immun-kemisk analyse	Konfirmatorisk analyse
Opiater / Opioider (fortsat)	Buprenorfin		5	2	22146	04584 (hydrolyseret) 29090 (Bup-Gluk)
	Norbuprenorfin (Buprenorfin metabolit)		--	2	--	29139 (hydrolyseret) 29091 (NorBup-Gluk)
	Fentanyl		--	5	--	02032
	Norfentanyl (Fentanyl metabolit)	Bestemmes normalt ikke solitært	--	5	--	29099
Benzo-diazepiner	Benzodiazepiner		200	--	08958	--
	Chlordiazepoxid		200	200	--	01534
	Midazolam		200	200	--	04248
	Bromazepam		200	200	--	01402
	Lorazepam		200	200	--	02614
	Lormetazepam		200	200	--	02615
	Oxazepam		200	200	--	02975

Stofgruppe	Komponent		Cutoff (ng/ml)		NPU nr.	
			Screen/immun-kemisk analyse	Konfirmatorisk analyse	Screen/immun-kemisk analyse	Konfirmatorisk analyse
Benzo-diazepiner (fortsat)	Clonazepam		200	200	--	27986
	Nitrazepam		200	200	--	02916
	Clobazam		200	200	--	04843
	Alprazolam		200	200	--	01151
	Diazepam		200	200	--	01880
	Triazolam		200	200	--	03616
Barbiturater	Barbiturater		300	--	08959	--
	Phenobarbital		--	200	--	03063
	Thiopental		--	200	--	08677
	Pentobarbital (Thiopental metabolit)		--	200	--	03042

¹For Benzoylecgonin (kokain metabolit) anvendes der nationalt screenings/immunkemiske metoder (hurtigtest) med *cutoff* på både 300 ng/ml og på 150 ng/ml. Begge dele accepteres, men det er vigtigt, at laboratoriet er tydelige omkring, hvilken *cutoff*, der anvendes. Uanset er det nødvendigt, at screeningsresultatet bekræftes med en konfirmatorisk test.

²Opiater. Ved anvendelse af 2000 ng/ml som *cutoff* ved screening for opiat er undgået man risiko for 'positive' prøveresultater forårsaget efter indtagelse af birkesfrø. Den kliniske *cutoff* på 300 ng/ml synes at være mest relevant ved fx screening af spædbørn.

Hydrolyse af konjugater (glukuronider m.m.) kan være en vigtig del af prøveforberedelsen for en konfirmatorisk metode. For generelle regler om analyse af misbrugsstoffer, der findes som glukuroniderede konjugater (fx THC-COOH, Kodein, Morfin, Buprenorfin, Oxymorphon, Oxazepam) i urinen, se side 22.

Bilag 2 – Vejledende påvisningstider i urin

Misbrugsstoffer har forskellige 'påvisningsvinduer', hvor det er muligt at måle stoffet (og/eller dets metabolit) i urinen efter indtag. Påvisningstiderne er dog påvirket af mange parametre og er i bedste fald vejledende. Påvisningsvinduet vil dels afhænge af intraindividuelle forskelle på halveringstiden, den indtagne dosis af det pågældende misbrugsstof og administrationsvejen, og også om der er tale om en engangsforeteelse eller et kronisk misbrug. Dertil vil påvisningsvinduet også afhænge af den teknik, som man bruger til at analysere for stoffet, da screeningsanalyser typisk har en højere *cutoff* end konfirmatoriske analyser. Dette skyldes, at screeningsanalyser ofte er mindre følsomme end konfirmatoriske analyser og er udfordret af problemer med krydsreaktion fra andre misbrugsstoffer og lægemidler, der kan resultere i '*falsk positive*' analysesvar.

Vejledende påvisningstider for de mest gængse misbrugsanalyser er vist i tabellen nedenfor. Påvisningstiderne er baseret på [14] og på de angivne kilder i tabellen. Hvis bioakkumulering kan udelukkes, vil påvisningstider kunne estimeres ud fra plasmahalveringstiden, som man kan finde ved opslag i fx promedicin.dk.

Stofgruppe	Typiske påvisningsvinduer	Referencer
Cannabinoider	Fra 4-6 timer efter sidste indtagelse. Kan fortsat måles i urinen i op til 1-3 døgn, hvis det er en engangsforeteelse, og op til 4-6 uger hos kroniske misbrugere.	Påvisningstider generelt [15-18]; Vægt [19]; Indtagelse [20,21]; Dosis [22].
Amfetamin, inkl. Ecstasy	Fra 4-6 timer efter sidste indtagelse. Kan fortsat måles i urinen i op til 3 døgn.	Påvisningstider generelt [15,16, 21-23]; Dosis [22]; ADHD [24].
Kokain (som metabolitten benzoylecgonin)	Fra 4-6 timer efter sidste indtagelse. Kan fortsat måles i urinen i op til 2-4 døgn, hvis det er en engangsforeteelse, og op til 3 uger hos kroniske misbrugere.	Påvisningstider generelt [15,16-21,22]; Dosis og Metode [21,22,25].
Opiater / Opioider	Fra 4-6 timer efter sidste indtagelse. Kan fortsat måles i urinen i op til 3 døgn og i sjældne tilfælde endnu længere.	Dosis og Metode [21]; Birkesfrø [21];

Opiater / Opioider (fortsat)		CYP2D6 variant [26]; Heroin (som 6-MAM) [15,16,21]; Kodein [15,16]; Morfin [15,16,21]; Oxycodon [15,16,27]; Oxymorphon [27-28]; Tramadol [15,29,30]; Methadon [15,16]; Buprenorphin [15,31]; Fentanyl [15,32,33].
Benzodiazepiner	Fra 4-6 timer efter sidste indtagelse. Der er væsentlige forskelle for de mange benzodiazepiner, for nogle kan stoffet påvises i få døgn og for andre i ugevis.	Påvisningstider generelt [15,16]; Drug-Rape [34].
Methylphenidat (som Ritalinsyre)	Fra 4-6 timer efter sidste indtagelse. Kan fortsat måles i urinen i op til 1-2 døgn.	Påvisningstider [15].
Barbiturater	Fra 4-6 timer efter sidste indtagelse. Der er væsentlige forskelle for barbituraterne. For nogle kan stoffet påvises i få timer og for andre i ugevis.	Påvisningstider generelt [15,16].

Bilag 3 – Tolkning af analyseresultater

Forslag til tolkning af analyseresultater.

Stof / Stofgruppe	Detektion / Metabolitter	Mulige krydsreaktioner	Fortolkning af analyseresultater
Amfetaminer	Metamfetamin har amfetamin som metabolit.	Der ses ofte krydsreaktioner for immunkemiske screeningsanalyser med beslægtede amfetamin-lignende stoffer eller lægemidler. Brug af <i>khat</i> kan medføre ' <i>positiv screening</i> ' for amfetamingruppen, men det ses sjældent. Lægemidlerne amfepramon og bupropion kan også kryds reagere.	Immunkemiske screeninger for amfetamin og metamfetamin er <i>ikke</i> pålidelige. Antiparkinson lægemidlet Seleginin metaboliseres til metamfetamin, og siden til amfetamin. Amfetamin dannet fra amfetamin-baserede lægemidler (lisdexamfetamin eller dexamfetaminsulfat) kan skelnes fra indtagelse af illegalt fremstillet stof ved en stereospecifik analyse og fortolkning af L/D-ratio.
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 ' <i>falsk positiv</i> ' screeninger for patienter i antiviral behandling med Efavirenz.	Passiv rygning giver <i>ikke</i> ' <i>positive</i> ' resultater ved de anbefalede <i>cutoff</i> værdier for screening (50 ng/ml) og konfirmatorisk analyse (15 ng/ml). For kroniske misbrugere er det nyttigt at rapportere den kreatinin-korrigerede THC-COOH koncentration, da udskillelseskurven er informativ med hensyn til vurdering af abstinens.

Stof / Stofgruppe	Detektion / Metabolitter	Mulige krydsreaktioner	Fortolkning af analyseresultater
Benzodiazepiner	Lave doser af ordinerede benzodiazepiner medfører ikke altid 'positivt' screeningsresultat. Nye, syntetiske benzodiazepiner kan være svære at detektere ved konfirmatoriske analyser. Der kan være fælles metabolitter, 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 i antiviral behandling med lægemidlet Efavirenz.	Denne gruppe giver ofte problemer med 'falsk negative' screeninger. Visse benzodiazepiner nedbrydes hurtigt og fuldstændigt. Flere af stofferne har lange halveringstider og der er dermed mulighed for detektion af én enkelt dosis i længere tid.
Kokain metabolit (benzoylecgonin)	Kokain er ikke stabilt i urinprøven, så det er metabolitten/hydrolyse produktet benzoylecgonin som bestemmes.	N/A	Klinisk anvendes kokain som bedøvelse i forbindelse med øje, øre, næse, hals operationer/undersøgelser og fremstilles magistralt. Indhold af methylecgonidin og/eller ecgonidin kan benyttes til at fastslå indtagelsesform, idet disse stoffer er biomarkører fra rygekokain ('crack').

Stof / Stofgruppe	Detektion / Metabolitter	Mulige krydsreaktioner	Fortolkning af analyseresultater
Opiater	Kodein metaboliseres til morfin, men ikke omvendt. Lave koncentrationer af morfin og kodein kan stamme fra birkesfrø. Brug af kodein-holdige lægemidler kan medføre tilfælde, hvor det kun er morfin, som detekteres over <i>cutoff</i> ved konfirmatorisk analyse. Detektion af 6-monoacetylmorfin (6-MAM) tolkes som brug af heroin, men metabolitten kan normalt kun detekteres 6-8 timer efter indtag af heroin og er ikke stabil i urin. Både morfin og kodein udskilles som glukuronider i urin. De kan måles direkte og summeres eller evt. hydrolyseres med syre eller enzymer.	Der ses krydsreaktioner med enkelte typer af antibiotika og visse typer af hostestillende midler, som kan nedbrydes til opiod-lignende metabolitter.	Denne gruppe giver ofte problemer med fortolkning af prøveresultat. Det skyldes bl.a. lægemidlet kodimagnyl, der er håndkøbsmedicin. Det er fordelagtigt at anvende en højere grænse på 2000 ng/ml, for at kunne udelukke indtagelse af levnedsmidler med birkesfrø.

Stof / Stofgruppe	Detektion / Metabolitter	Mulige krydsreaktioner	Fortolkning af analyseresultater
Oxycodon	Det anbefales at detektere metabolitten oxymorphon, der hovedsageligt udskilles som oxymorphon-glukuronid. Oxycodon glukuronid er ikke vigtig som metabolit.	Ved høje koncentrationer af morfin og kodein ses ofte krydsreaktioner ved immunkemiske screening for oxycodon.	N/A
Methadon	EDDP er den vigtigste metabolit af methadon. EMDP ses i varierende koncentrationer.	N/A	Indeholder prøven kun methadon og ikke EDDP må det tolkes som medicinforsømmelse, idet man har tilsat methadon til prøven i forsøg på at opnå ' <i>positivt</i> ' svar.
Barbiturater	Phenobarbital, evt. thiopental.	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, men som måske kan være bragt ind i landet og på markedet.	I Danmark benyttes hovedsageligt stoffet phenobarbital. Thiopental anvendes ved elektrochok behandling. Bemærk lange halveringstider og dermed mulighed for detektion af én enkelt dosis i længere tid.
Tramadol	Det anbefales at medbestemme stoffets hovedmetabolit: O-desmethyiltramadol.	Kan på hurtigst give anledning til ' <i>falsk positiv</i> ' resultater for phencyclidin (PCP).	N/A

Stof / Stofgruppe	Detektion / Metabolitter	Mulige krydsreaktioner	Fortolkning af analyseresultater
Buprenorphin	Udskilles hovedsageligt som buprenorphin-glukuronid og norbuprenorphin-glukuronid. Kan ikke hydrolyseres i syre, men kræver enzymatisk hydrolyse, hvis man vil måle buprenorphin og norbuprenorphin.	N/A	Indeholder prøven kun buprenorphin (<i>ikke</i> glukuronider) må det tolkes som medicinforsømmelse, idet man har tilsat lægemiddel til prøven i forsøg på at opnå ' <i>positivt</i> ' svar.
Methylphenidat	Methylphenidat er ustabil i urinprøven. Det anbefales at bestemme metabolitten ritalinsyre.	Methylphenidat krydsreagerer <i>ikke</i> i amfetamin screeninger [35].	Analyser benyttes både til at undersøge misbrug og "kompliance". Bemærk: Methylphenidat har en kort halveringstid.
Ketobemidon	Det anbefales at medbestemme norketobemidon og evt. spasmolyticum A-29, der er indeholdt i lægemidlet 'Ketogan' som hjælp til entydig bestemmelse.	N/A	N/A
Pethidin	Det anbefales at medbestemme norpethidin.	N/A	Misbrug påvises sjældent i Danmark, og lægemidlet blev afregistreret i 2020.

Stof / Stofgruppe	Detektion / Metabolitter	Mulige krydsreaktioner	Fortolkning af analyseresultater
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. Opvarmning og inhalering af fentanylplastre er også rapporteret. Bemærk: Norfentanyl kan også være metabolit fra syntetiske fentanyler.
Phencyclidin (PCP)	N/A	Hurtigtest udviser flere krydsreaktioner med almindelige lægemidler, bl.a. tramadol og venlafaxin.	Misbrug påvises sjældent i Danmark, men analyse for stoffet er obligatorisk i USA grundet historiske årsager. Derfor er PCP inkluderet i mange hurtigtests, hvilket synes overflødigt. PCP-analoger er rapporteret som NPS.
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, herunder lidocain.	Misbrug påvises sjældent i Danmark.
Propoxyphen eller metabolitter	Det anbefales at medbestemme norpropoxyphen.	N/A	Dextropropoxyphen er ikke godkendt som lægemiddel i Danmark, og misbrug påvises meget sjældent. Da en konfirmatorisk analyse normalt <i>ikke</i> er stereospecifik, er det principielt forkert at rapportere <u>dextropropoxyphen</u> og <u>nordextropropoxyphen</u> .
Metaqualon	N/A	N/A	Metaqualon er ikke godkendt som lægemiddel i Danmark, og er ikke relevant at analysere.

Bilag 4 – Ofte stillede spørgsmål og standardsvar

Forslag til svar på ofte stillede spørgsmål.

Kan man blive testet ' <i>positiv</i> ' efter passiv rygning fra cannabis?	Nej. Der er konsensus for at passiv rygning ikke kan medføre ' <i>positive</i> ' cannabis resultater ved de <i>cutoff</i> grænser, der anvendes ved kliniske misbrugsanalyser (15 ng/mL).
Kan man blive ' <i>positiv</i> ' for opiatater (kodein/morfin) efter indtagelse af birkesfrø på brød (fx rundstykker)?	Ja. Birkesfrø indeholder varierende mængder af opiatater, herunder morfin og kodein. Ved bagning omdannes en del af stofferne, men der er risiko for at man kortvarigt, fx indenfor ½-1 døgn kan testes ' <i>positiv</i> ' med <i>cutoff</i> på 300 ng/ml. Ved brug af <i>cutoff</i> på 2000 ng/ml for morfin og kodein er der konsensus om at indtagelse ikke medfører positive testresultater for opiatater.
Kan man blive ' <i>positiv</i> ' for opiatater (kodein/morfin) efter brug af håndkøbsmedicinen Kodimagnyl?	Ja. Lægemidlet Kodimagnyl indeholder kodein, der nedbrydes til morfin. Ved brug af Kodimagnyl kan <i>cutoff</i> på 2000 ng/ml overskrides for begge stoffer. Fortyndingsgraden af urin og tidspunktet for prøvetagning ift. indtagelse af dosis har betydning for resultaterne.
Den kreatinin-korrigerede THC-COOH værdi er steget ved sidste prøvetagning. Har den testede genoptaget brug af cannabis?	Efter ophør fra kronisk brug af cannabis, kan det tage lang tid at udskille de stofrester, som er optaget i fedtvævet. Derfor er det en fordel at følge den kreatinin-korrigerede værdi af THC-COOH (THC-COOH/KREA), som falder drastisk i begyndelsen til et lavt niveau (typisk < 20 mg/mol), hvor tallet i en periode kan variere lidt, grundet usikkerhed på analyserne og variationer i udskillelsen. En svag stigning er ikke udtryk for genoptagelse af stofbrug og man skal være forsigtig med tolkningen. Den bedste løsning er anvendelse af matematiske modeller [36]. Når prøverne efter ophør med stofbruget rapporteres ' <i>negative</i> ', kan det ske at en særlig koncentreret prøve (med høj U-Kreatinin koncentration) igen rapporteres ' <i>positiv</i> ' men med lav THC-COOH/KREA værdi.
Kan man sløre cannabis testning ved indtagelse af citrusfrugter (fx citronsaft) i føden?	Nej. Dette er en myte. Der er i ældre litteratur fra rejsebeskrivelser i arabiske lande anført at citrusfrugter kan hjælpe på abstinenser efter brug af cannabis, det vil sige dulme bivirkninger. I dag ved man at visse indholdsstoffer i citrusfrugter kan interagere med receptorer for cannabis, hvilket kan forklare den omtalte effekt. Men indtagelse af citrusfrugter kan ikke hindre en ' <i>positiv</i> ' testning, når man har indtaget cannabis.

Kan man sløre cannabis testning ved indtagelse af aktivt kul?	Nej. Det er en myte. Ved rygning af cannabis optages THC direkte i blodet og indtagelse af aktivt kul vil ikke påvirke urinalyser. Ved oral indtagelse af cannabis kan man delvist hindre, at stofferne optages i blodet fra mavesækken, hvis man indtager aktivt kul. Dette har været benyttet til behandling af akutte rusmiddelforgiftninger, men herved modarbejder man også indtrædelse af rusvirkningen. Hvis man filtrerer urinprøver med aktivt kul kan man delvist fjerne de cannabinoider, som medfører ' <i>positiv</i> ' testning. Kontrol af prøvetagningen og sikring mod manipulering af prøverne skal forebygge sløring.
Er blodprøver mere sikre end urinprøver, når det gælder misbrugstestning?	Nej. Hvis prøvetagningen af urin er under fuld kontrol er urinprøver velegnede til misbrugstestning, men der er visse vigtige forskelle: • Påvisningstiden for stoffer i urinprøver er længere end i blod. • Analyse af urinprøver kan ikke afgøre hvorvidt den testede var påvirket af stofferne i prøvetagningsøjeblikket. • Blodkoncentrationer kan lettere fortolkes med hensyn til forgiftning. Hertil er urinprøver uegnede, da man typisk kan spore doser fra flere dage tidligere. • Stofkoncentrationer i blod er ofte ca. 100 gange lavere end i urin, hvorved blodanalyser er sværere at udføre rent teknisk, og hvis de skal være kvantitative kræver det flere ressourcer for laboratoriet. • Udtagelse af blodprøver er mere invasiv for borgeren og kræver sundhedsfagligt personale.
Kan methylphenidat give ' <i>falsk positiv</i> ' screeninger for amfetamin?	Nej. Myten skyldes et fejlagtig udført krydsreaktionsstudie. Stofferne kan også nemt adskilles ved konfirmatorisk analyse, og der er ingen fælles metabolitter for methylphenidat og amfetamin.
Kan man skelne amfetamin fra ADHD medicin (fx lisdexamfetamin) fra illegalt fremstillet amfetamin?	Ja. Ved en stereospecifik analyse kan man bestemme indholdet af D-amfetamin og L-amfetamin. Forholdet L/D kan fortolkes i forhold til om der er indtaget receptpligtigt, amfetamin-baseret lægemiddel eller 'illegalt fremstillet' amfetamin. Det er dog ikke alle misbrugslaboratorier, der tilbyder analysen.
Kan man få analyseret anabole steroider i Danmark?	Nej. Man kan sende urinprøver til Norge eller Sverige. Brug af anabole steroider kan være lige så vigtigt som misbrugstestning og klinikere bør ikke undlade diagnostisk testning, fordi prøven skal sendes til

	udlandet. Det kan en klinisk biokemisk afdeling rådgive om.
Hvorfor er der forskel på <i>cutoff</i> til immunkemiske screeningsmetoder og konfirmatoriske metoder?	Konfirmatoriske test har oftest en lavere <i>cutoff</i> end immunkemiske tests, da sidstnævnte har en lavere følsomhed og ofte har udfordringer med krydsreaktioner, hvilket gør det nødvendigt med en højere <i>cutoff</i> . Immunkemiske reaktioner kan også detektere flere forskellige stoffer inden for samme gruppe, fx cannabis, hvorimod konfirmatorisk testning er specifik for et af stofferne.
Bruges samme <i>cutoff</i> hvis analysemetoden er baseret på glukuroniderede konjugater eller hvis prøven hydrolyseres inden analyse?	Ja, det er samme <i>cutoff</i> grænse, idet man benytter en omregningsfaktor, så data fra de to analysemetoder behandles ensartet.
Kan man blive testet ' <i>positiv</i> ' efter hudkontakt med rusmidler?	Ja, teoretisk set. Der er studier for adsorption ved hudkontakt med stoffer (fx pulvere), som bekræfter, at det er muligt. Men fænomenet kan ikke anvendes som standardforklaring for ' <i>positiv</i> ' testning, og oftest vil ' <i>positive</i> ' resultater stadig udløse sanktioner for den testede. Det betyder, at borgere i behandling og under testning, bør advares mod at være i miljøer, hvor de har tæt kontakt med aktive stofbrugere og remedier til stofmisbrug.