

Enhetliga analyser av narkotika i urin krävs för rättssäkerheten

THERESE HANSSON, tekn dr, kemist, Region Skåne; Medicinsk service, Labmedicin, Klinisk kemi, Lund

therese.hansson@skane.se

ANDERS HELANDER, adjungerad professor

OLOF BECK, adjungerad professor; båda institutionen för laboriemedicin, Karolinska institutet samt Karolinska universitetetslaboratoriet, Stockholm

ANDERS ELMGREN, med dr,

överläkare, Klinisk kemi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

FREDRIK C KUGELBERG, docent

ROBERT KRONSTRAND, docent; båda institutionen för medicin och hälsa, Linköpings universitet, avdelningen för rättsgenetik och rättskemi, Rättsmedicinalverket, Linköping.

Samtliga expertgruppen för läkemedel och toxikologi, Equalis (Extern kvalitetssäkring inom laboriemedicin i Sverige).

Drogtestning är en etablerad metod för att kontrollera droganvändning inom hälso- och sjukvård, beroendevård, socialtjänst, kriminalvård, polisverksamhet, på arbetsplatser och i skolor. Urinprov är den dominerande provtypen men testning kan också utföras i blod-, saliv-, hår- och utandningsprov. Eftersom resultatet av ett drogtest kan få allvarliga negativa konsekvenser, exempelvis i anställnings- och körkortsärenden och vårdnadstvister, är det av största vikt för rättssäkerheten att testningen utförs och resultatet bedöms på ett likvärdigt sätt, oavsett var i landet det sker.

I Sverige förekommer olika rutiner vid drogtestning, exempelvis varierande gränsvärden så att ett och samma prov kan bedömas som positivt vid ett laboratorium men negativt vid ett annat, vilket inte är rättssäkert.

Equalis (Extern kvalitetssäkring inom laboriemedicin i Sverige) expertgrupp för läkemedel och toxikologi uppmärksammade tidigare problemet med varierande gränsvärden vid mätning av kreatininkoncentrationen i urin i samband med drogtestning [1], vilket har resulterat i en nationell harmonisering på detta område. För att ytterligare öka rättssäkerheten rekommenderas nu en övergång till enhetliga gränsvärden för narkotikaanalyser i urin.

Tillförlitlighet hos drogtestning

Avgörande för användbarheten av drogtest är resultatets tillförlitlighet. Vid drogtestning på laboratorium sker först en sällningsanalys (screening) syftande till att exkludera drognegativa prov. Preliminärt positiva prov går vidare till en bekräftande analys (verifikation) för identifikation och haltbestämning.

Screening utförs vanligen med antikroppsbaseade (immunokemiska) metoder med helautomatiska analysinstrument, vilket möjliggör snabb och kostnadseffektiv hantering av stora provmängder. Patientnära drogtest, ofta kallade snabbtest eller urinstickor, är en enklare typ av screeningtest som främst används utanför laboratorievärlden. Även patientnära drogtest baseras på immunokemisk teknik men ger mer osäkra resultat [2]. Immunokemiska metoder saknar generellt tillförlitlighet vad gäller identifikation av substanser, eftersom antikropparna kan korsreagera med (binda till) andra substanser med liknande kemisk struktur som den aktuella drogs substansen [3]. Ett positivt screeningresultat är därför att betrakta som preliminärt innan en verifikation har utförts med specifik masspektrometrisk teknik.

Screeningmetodernas träffsäkerhet kan variera, beroende

på reagensens egenskaper och valet av gränsvärde. Träffsäkerheten för de vanligaste narkotikaanalyserna vid några av landets laboratorier presenteras i Tabell I. För amfetaminer och bensodiazepiner föreligger jämvikt mellan andelen falskt positiva och falskt negativa resultat. För cannabis och kokain är däremot andelen falskt positiva resultat låg och andelen falskt negativa hög, och för dessa substanser finns möjlighet att använda ett lägre gränsvärde i screeningen.

För att säkerställa tillförlitliga resultat deltar laboratorier i kvalitetssäkringsprogram med blinda provutskick (till exempel från Equalis). Akkrediterade laboratorier kontrolleras dessutom regelbundet av Swedac (Styrelsen för ackreditering och teknisk kontroll), medan den patientnära drogtestningen med snabbtest står utanför denna kontroll.

Val av gränsvärde

Gränsvärdet (cut-off) är den koncentration som används för att avgöra om en substans är påvisad i provet eller inte, det vill säga gränsen mellan ett positivt (mätvärde över gränsvärdet) och negativt (mätvärde under gränsvärdet) testresultat. Vid drogtestning eftersträvas generellt användning av ett lågt gränsvärde, eftersom det innebär högre diagnostisk känslighet (sensitivitet) och möjliggör längre detektionstid efter drogintag. Valet av gränsvärde beror dock på hur låg koncentration metoden klarar av att mäta utan att andelen falskt positiva resultat blir för stor (specificiteten).

I situationer där ett drogtestresultat kan få rättsliga konsekvenser prioriteras ofta hög specificitet, eftersom det innebär lägre risk för falskt positiva resultat. Med ett högt gränsvärde minskar dock möjligheten att upptäcka drogintag som ligger längre tillbaka i tiden (falskt negativt resultat). Det omvända resonemanget gäller vid användning av ett lågt gränsvärde.

I dagsläget har de relativt höga gränsvärden som rekommenderas vid drogtestning i arbetslivet [4, 5], med högt ställda krav på diagnostisk specificitet, kommit att bli norm för de flesta kommersiella screeningmetoder. En viktig aspekt i detta sammanhang är att användning av ett lägre gränsvärde bättre kan kompensera för provmanipulering genom utspädning av urinen [6]. Intag av stora mängder vätska före provtagning eller direkt utspädning av urinprovet är välkända metoder syftande till att försöka dölja droganvändning [1].

Situationen i Sverige

I Sverige utför ett tjugotal laboratorier drogscreening med immunokemiska metoder (KIMS, EMIT och CEDIA). Ett tiotal laboratorier är dessutom akkrediterade för verifikations-

■ SAMMANFATTAT

Drogtestning utnyttjas inom flera områden i samhället för kontroll av narkotikaanvändning.

Laboratorieanalys av droger sker i två steg: först en sällningsanalys (screening) och vid positivt screeningresultat en bekräftande analys (verifikation).

Gränsvärde (cut-off) är den koncentration som används för att avgöra om en drogs substans påvisats i provet eller inte, det vill

säga gränsen mellan ett positivt och ett negativt testresultat.

Eftersom drogtestresultatet kan få allvarliga rättsliga konsekvenser bör enhetliga gränsvärden införas i Sverige.

Rekommendationer presenteras för de fem vanligaste narkotikaanalyserna (amfetaminer, bensodiazepiner, cannabis, kokain och opiater).

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

TABELL I. Träffsäkerhet i immunokemisk drogscreening för olika metoder och gränsvärden. Jämförelsen avser rutinprov analyserade 2013.

	Screeningmetod	Gränsvärde, screening (µg/l)	Gränsvärde, verifikation (µg/l)	Antal prov	Andel (antal) positiva vid screening, procent (n)	Andel falskt positiva, procent	Andel falskt negativa, procent
Amfetaminer							
Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Lund/Malmö	CEDIA Amphetamine/Ecstasy	500	150	56 126	4,2 (2 347)	17	
Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm	CEDIA Amphetamine/Ecstasy	500	300	68 783	2,6 (1 788)	18	24 ^a
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg	EMIT II Plus Amphetamines	300	200	9 460	7,9 (750)	10	
Rättsmedicinalverket, Linköping	EMIT d.a.u. Amphetamines	300	200	19 431	4,7 (922)	6	
Bensodiazepiner							
Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Lund/Malmö	KIMS Benzodiazepines II	200	50	71 389	15,8 (11 308)	12	
Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm	CEDIA Benzodiazepine	200	60	61 632	9,7 (5 963)	9 ^a	9 ^a
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg	KIMS Benzodiazepines II	200	100	9 787	22,2 (2 176)	6	
Rättsmedicinalverket, Linköping	CEDIA Benzodiazepine	300	10/20/50 ^b	20 622	8,3 (1 703)	4	
Cannabis							
Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Lund/Malmö	KIMS Cannabinoids II	50	6	72 696	12,6 (9 152)	3	
Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm	CEDIA THC	25	6	76 386	11,4 (8 734)	2 ^a	18 ^a
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg	KIMS Cannabinoids II	50	15	9 831	19,4 (1 909)	4	
Rättsmedicinalverket, Linköping	CEDIA THC	25	10	21 916	16,8 (3 679)	2	
Kokain							
Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Lund/Malmö	KIMS Cocaine II	300	150	46 412	1,0 (452)	3	
Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm	CEDIA Cocaine	150	50	48 967	0,7 (337)	1 ^a	19 ^a
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg	KIMS Cocaine II	300	150	5 172	1,1 (57)	0	
Rättsmedicinalverket, Linköping	EMIT II Plus Cocaine Metabolit	300	50	9 897	1,5 (149)	0	
Opiater							
Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Lund/Malmö	KIMS Opiates II	300	150	70 671	4,8 (3 396)	14	
Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm	CEDIA Opiates	300	150	69 452	3,6 (2 486)	13 ^a	2 ^a
Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg	KIMS Opiates II	300	300	10 559	5,7 (597)	10	
Rättsmedicinalverket, Linköping	EMIT II Plus Opiate	300	20/50 ^c	18 836	2,0 (380)	17	

^a Data från [24]. ^b Olika beroende på substans: 10, 20, 50 µg/l. ^c Fria analyser: etylmorfin 50 µg/l, resten 20 µg/l.

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

analys som sker med vätske- eller gaskromatografisk-masspektrometrisk (LC-MS eller GC-MS) teknik. Av snabbtest finns en mängd olika produkter.

Hos svenska laboratorier och användare av snabbtest som deltar i Equalis program för extern kvalitetssäkring av narkotikaanalyser är amfetaminer, bensodiazepiner, cannabis, kokain och opiater de vanligaste substansgrupperna. Vid screening används i dag delvis olika gränsvärden för dessa analyser (Figur 1), även när mätningen sker med samma reagens. Metoder för verifikationsanalys är vanligtvis egenutvecklade, och där är det också stor spridning på gränsvärden (Figur 1).

Internationella riktlinjer

Riktlinjer för drogtestning finns etablerade i Europa, USA och Australien/Nya Zeeland [4, 5, 7-10]. I USA fastställde National Institute on Drugs and Abuse (numera Substance Abuse and Mental Health Service Administration, SAMHSA) redan 1986 gränsvärden för ett positivt narkotikafynd vid arbetsplatstestning. SAMHSA:s gränsvärden [4] har fått stor genomslagskraft, och kommersiella screeningmetoder är ofta framtagna med fokus på den amerikanska marknaden. I Europa finns motsvarande riktlinjer från European Workplace Drug Testing Society (EWDTS) [5]. Även dessa är framtagna för arbetsplatstestning och baserade på riktlinjer från Storbritannien. Riktlinjerna från EWDTS har accepterats av European Co-operation for Accreditation (EA) och finns med i EA-ackrediteringens regelverk [11]. De olika riktlinjernas gränsvärden överensstämmer delvis med varandra (Tabell II).

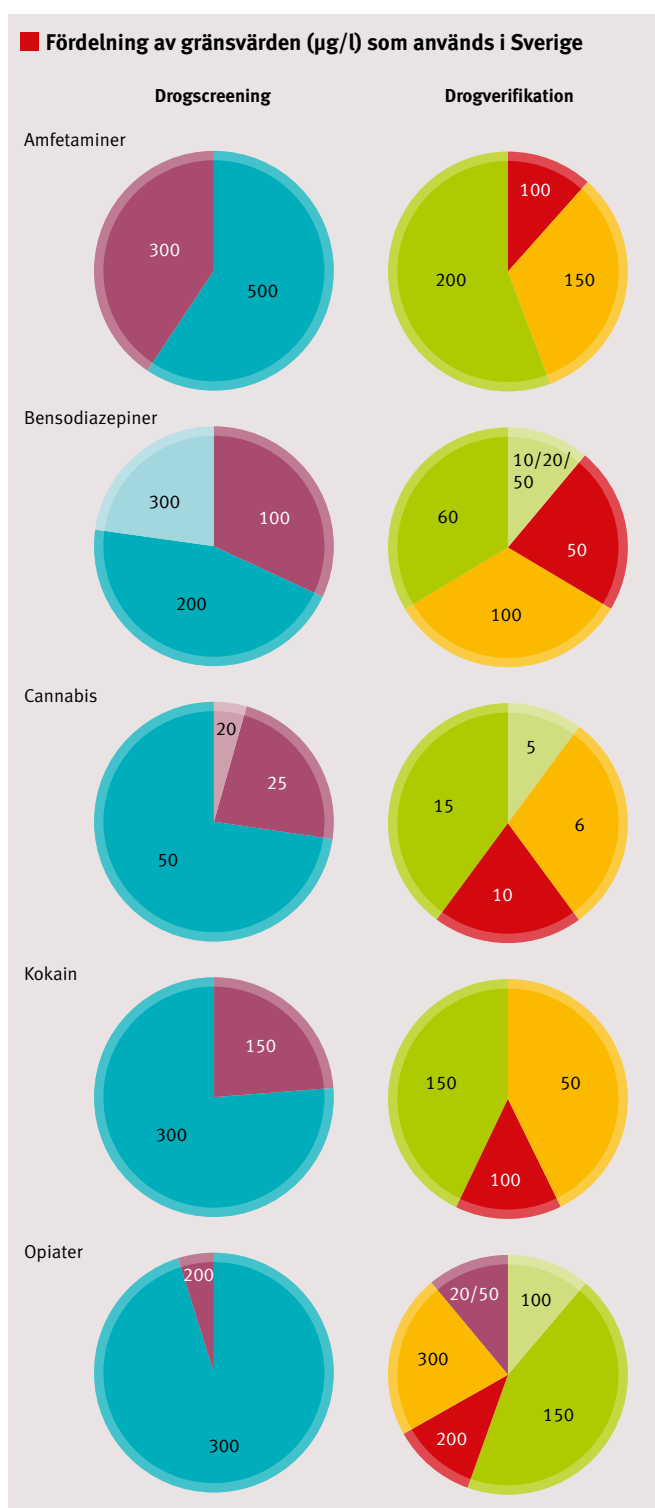
Nationella riktlinjer

För att öka rättssäkerheten vid drogtestning i Sverige föreslås införande av enhetliga gränsvärden för urinanalys av de fem vanligaste narkotikaanalyserna (amfetaminer, bensodiazepiner, cannabis, kokain och opiater), vilka bland annat ingår i Transportstyrelsens föreskrifter och allmänna råd om medicinska krav för innehav av körkort [12]. Rekommendationerna har utarbetats i samarbete med dels svenska laboratorier som utför narkotikaanalyser i urin och deltar i Equalis program, dels leverantörer av immunokemiska screeningmetoder och snabbtest. Arbetet har omfattat en nationell inventering av förekommande metoder/reagens, gränsvärden och rutiner för svarsutlämning, sammanställning av data och statistik från flera av landets laboratorier samt en omfattande litteraturgenomgång. I inventeringen deltog 86 procent av laboratorierna som utför narkotikaanalyser (samtliga som utför verifikationsanalys) men endast 10 procent av användarna av patientnära test. Stor hänsyn har tagits till internationella riktlinjer, eftersom dagens kommersiella screeningmetoder och material för kvalitetskontroll ofta är anpassade till SAMHSA:s och EWDTS rekommenderade gränsvärden.

Ett förslag på nationella gränsvärden i urinprov presenterades vid Equalis användarmöte för läkemedel och toxikologi i mars 2013. Förslaget var därefter ute på remiss och bearbetades vidare, varefter en slutgiltig version förankrades vid Equalis användarmöte i mars 2014. Rekommendationerna framgår av Fakta 1 och motiveras närmare nedan.

Amfetaminer. Amfetamin, metamfetamin och MDMA (ecstasy) tillhör gruppen centralstimulantia och är narkotikaklassade. Amfetaminer förekommer i två isomerer, dextro (d) och levo (l), och illegala produkter innehåller en racemisk blandning av båda. Påvisande av amfetaminer i urinen är dock inte ett entydigt bevis på illegalt intag, eftersom det finns läkemedel som i kroppen bryts ner till d-amfetamin (Elvanse), eller till l-amfetamin och l-metamfetamin (Selegilin). d-Amfetamin används även vid ADHD-behandling (Metamina).

Reagens för immunokemisk screening av centralstimu-



Figur 1. Relativ fördelning av gränsvärden som används i Sverige vid immunokemisk drogsscreening respektive masspektrometrisk drogverifikation i urinprov. Data baseras på en nationell inventering där 86 procent av laboratorierna som utför narkotikaanalyser i urinprov och samtliga laboratorier som utför drogverifikation deltog. Drogsscreening: 19 laboratorier och 3 användare av urinstickor. Drogverifikation: 9 laboratorier för amfetaminer, bensodiazepiner och opiater/10 laboratorier för cannabis/7 laboratorier för kokain.

lantia baseras antingen på antikroppar mot d-amfetamin och d-metamfetamin eller mot MDMA, alternativt en kombination av båda. I Sverige är en kombinerad metod lika vanlig som metoder riktade mot enbart d-amfetamin/

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

TABELL II. Internationellt rekommenderade gränsvärden vid immunokemisk drogscreening och verifikation i urinprov.

	SAMHSA ¹ [4] (USA)		EWDTS ² [5] (Europa)		UK ³ [9] (Storbritannien)		AS/NZS ⁴ [10] (Australien, Nya Zeeland)	
	Screening (µg/l)	Verifikation (µg/l)	Screening (µg/l)	Verifikation (µg/l)	Screening (µg/l)	Verifikation (µg/l)	Screening (µg/l)	Verifikation (µg/l)
Amfetaminer	500 (Amfetamin /Metamfetamin) 500 (MDMA, Ecstasy)		500		300		300 (Amfetamin) 300 (Metamfetamin)	
Amfetamin		250		200		200		150
Metamfetamin		250 + Amfetamin 100		200		200		150
MDMA		250		200		200		150
MDA		250		200		200		150
Bensodiazepiner			200		200		200	
Temazepam				100		100		200
Oxazepam				100		100		200
Demetyldiazepam				100		100		200
7-amino-klonazepam								100
7-amino-flunitrazepam								100
7-amino-nitrazepam								100
Cannabis	50		50		50		50	
THC-COOH		15		15		15		15
Kokain	150		300		300		300	
Bensoylekgonin		100		150		150		150
Opiater (total)	2000		300		300		300	
Morfin (total)		2000		300		300		300
Kodein (total)		2000		300		300		300
6-AM	10	10		10		10		10

¹ SAMHSA = Substance Abuse and Mental Health Service Administration

² EWDTS = European Workplace Drug Testing Society

³ UK = United Kingdom

⁴ AS/NZS = Australia New Zealand Standard

FAKTA 1. Nationell rekommendation för gemensamma gränsvärden vid immunokemisk drogscreening och masspektrometrisk drogverifikation i urinprov.

Amfetaminer		Cannabis	
Drogscreening:	500 µg/l	Drogscreening:	20/25 µg/l ¹
Drogverifikation:		Drogverifikation:	
• Amfetamin	200 µg/l	• THC-COOH	10 µg/l
• Metamfetamin	200 µg/l	Kokain	
• MDMA	200 µg/l	Drogscreening:	150 µg/l
• MDA	200 µg/l	Drogverifikation:	
Bensodiazepiner		• Bensoylekgonin	100 µg/l
Drogscreening:	200 µg/l	Opiater (total)	
Drogverifikation:		Drogscreening:	300 µg/l
• Desmetyldiazepam	50 µg/l	6-AM	10 µg/l
• Temazepam	50 µg/l	Drogverifikation:	
• Oxazepam	50 µg/l	• Morfin	300 µg/l
• Lorazepam	50 µg/l	• Kodein	300 µg/l
• 7-amino-klonazepam	50 µg/l	• Etylmorfin	50 µg/l
• 7-amino-nitrazepam	50 µg/l	• 6-AM	10 µg/l
• 7-amino-flunitrazepam	50 µg/l		
• OH-alprazolam	50 µg/l		
• OH-triazolam	50 µg/l		

¹ Beroende på screeningmetod finns reagens på marknaden vid gränsvärdet 20 eller 25 µg/l

d-metamfetamin. Det finns reagens med gränsvärden på 300, 500 eller 1000 µg/l, men 300 µg/l förekommer inte för alla reagens. I Sverige används gränsvärdena 300 och 500 µg/l (Figur 1), men 500 µg/l dominerar och är den nivå som

rekommenderas av flera internationella organisationer [4, 5, 8].

Data från Labmedicin Skåne och Sahlgrenska universitetssjukhuset visade att endast 1,5 procent av rutinproven låg i koncentrationsintervallet 300–500 µg/l i screeningen. Vid screening av patientprov innehållande inget eller låga koncentrationer av d+l-amfetamin (upp till 2 690 µg/l) och/eller d+l-metamfetamin (upp till 1 842 µg/l) och där värdet vid screeningen låg i intervallet 300–500 µg/l blev endast 38 procent sant positiva med CEDIA amfetamin-/ecstasytest, jämfört med 86 procent med EMIT amfetamintest. Detta innebär att den kombinerade metoden genererade en större andel falskt positiva resultat, vilket även noterats vid rutinanalys (Tabell I). Vid gränsvärdet 300 µg/l var specificiteten oacceptabelt låg (23 procent) med denna metod (Tabell III). Oavsett metod ökade dock specificiteten när gränsvärdet höjdes från 300 till 500 µg/l, och andelen falskt positiva resultat minskade. Vid gränsvärdet 500 µg/l var även träffsäkerheten acceptabel oberoende av metod.

Mot bakgrund av detta rekommenderas gränsvärdet 500 µg/l för screening av amfetaminer i urin. Screeningen är riktad mot d-formen av amfetaminer, medan verifikationen mäter båda isomererna. Vid verifikation rekommenderas gränsvärdet 200 µg/l för samtliga amfetaminer, vilket överensstämmer med det som används i övriga Europa [5, 9] (Tabell II) och redan dominerar i landet (Figur 1).

Bensodiazepiner. Bensodiazepiner är läkemedel inom gruppen lugnande medel (ataraktika), sömnmedel och lugnande medel samt antiepileptika, men används även som missbruks-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

TABELL III. Jämförelse av sensitivitet, specificitet och träffsäkerhet vid immunokemisk drogscreening i urinprov vid olika gränsvärden. Samma provmaterial har använts för jämförelse inom varje substansgrupp. Verifikation har utförts med ett gränsvärde på 200 µg/l (amfetaminer), 50 µg/l (bensodiazepiner) och 10 µg/l (cannabis) (Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Lund).

	Gränsvärde (µg/l)	Sensitivitet ^a (procent)	Specificitet ^b (procent)	Träffsäkerhet ^c (procent)
Amfetaminer (50 urinprov)				
CEDIA Amphetamine/Ecstasy Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Lund	300 ^d	83	23	52
CEDIA Amphetamine/Ecstasy Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Lund	500	63	54	58
EMIT II Plus Amphetamine Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg	300	67	88	78
EMIT II Plus Amphetamine Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg	500 ^e	42	92	68
Bensodiazepiner (67 urinprov)				
KIMS Benzodiazepines II ^f Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg	100	76	41	61
KIMS Benzodiazepines II ^f Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Lund	200	59	76	67
CEDIA Benzodiazepines ^f Rättsmedicinalverket, Linköping	300	68	59	64
Cannabis (136 urinprov)				
KIMS Cannabinoid II Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Lund	20	100	67	88
KIMS Cannabinoid II Labmedicin Skåne, Klinisk kemi, Lund	50	73	100	83

^a Sensitivitet = $a/(a+b)$ = andelen sant positiva (a) av de verifierade positiva proven (summan av sant positiva (a) och falskt negativa (b)).

^b Specificitet = $c/(c+d)$ = andelen sant negativa (c) av de verifierade negativa proven (summan av sant negativa (c) och falskt positiva (d)).

^c Träffsäkerhet = andelen sanna resultat (summan av sant positiva (a) och sant negativa (c)) av alla resultat (a+b+c+d).

^d Ett gränsvärde på 300 har studerats genom att använda de semikvantitativa värdena vid analys med CEDIA Amphetamine/Ecstasy 500.

^e Ett gränsvärde på 500 har studerats genom att använda de semikvantitativa värdena vid analys med EMIT II Plus Amphetamine 300.

^f Metoden innefattar hydrolys av konjugaten.

medel. Nio bensodiazepiner är registrerade i Sverige och alla är narkotikaklassade.

Det finns immunokemiska reagens för bensodiazepiner med gränsvärdena 100, 200 eller 300 µg/l, men gränsvärdet 100 µg/l förekommer inte hos alla leverantörer. Gränsvärdet 200 µg/l dominerar vid svenska laboratorier (Figur 1) och rekommenderas internationellt [5, 9, 10] (Tabell II).

Gränsvärdet vid screening påverkar särskilt möjligheten att påvisa intag av lågdospreparat som klonazepam, flunitrazepam och alprazolam. I en studie med intag av 0,5 respektive 2 mg flunitrazepam utföll screening med gränsvärdet 300 µg/l positivt endast efter intag av 2 mg och i endast 22 procent av proven [13]. Användning av ett lägre gränsvärde vid screening skulle öka chansen för positiva resultat.

Vid jämförelse av screeninggränserna 100 och 200 µg/l visade data från Labmedicin Skåne att 3,5 procent av urinproven låg i intervallet 100–200 µg/l, varav 43 procent verifierades positivt (gränsvärde 50 µg/l). Detta betyder att en sänkning av gränsvärdet i screening från 200 till 100 µg/l skulle generera fler falskt positiva än sant positiva svar, vilket också noteras för rutinprov med koncentrationer nära gränsvärdet. Vid en sänkning av gränsvärdet från 200 till 100 µg/l med KIMS Benzodiazepines II, den dominerande screeningmetoden i Sverige, sjönk träffsäkerheten i analysen (Tabell III).

Blandmissbruk av bensodiazepiner är vanligt. I prov från fall av misstänkt ringa narkotikabrott vid Rättsmedicinalverket i Linköping som var positiva för 7-amino-klonazepam påvisades även andra bensodiazepiner i 90 procent och för hydroxi-alprazolam i 60 procent av fallen. Trots låga koncentrationer innebar detta att proven blev positiva i screeningen, eftersom den immunokemiska metoden korsreagerar med många bensodiazepiner. Med ett verifieringsgränsvärde på

50 µg/l testades endast 2 procent av dessa prov negativt för bensodiazepiner. Även om ett ännu lägre verifieringsgränsvärde skulle vara användbart så uppvisar laboratorier-na alltför stor analytisk variation på denna nivå.

Baserat på ovanstående rekommenderas gränsvärdet 200 µg/l vid screening och 50 µg/l vid verifikation av samtliga bensodiazepiner.

Cannabis. Cannabis, marijuana och hasch är olika produkter baserade på växten hampa (*Cannabis sativa*) som vanligen intas genom rökning. Den huvudsakliga psykoaktiva beståndsdelen är tetrahydrocannabinol (THC) som omvandlas i levern till huvudmetaboliten tetrahydrocannabinolsyra (THC-COOH), vilken utgör ungefär en tredjedel av alla cannabismetaboliter.

Det finns immunokemiska metoder för cannabismetaboliter med gränsvärdena 20/25, 50 eller 100 µg/l. Internationellt rekommenderas gränsvärdet 50 µg/l i screeningen och 15 µg/l för verifikation (vid verifikation mäts endast THC-COOH) [4, 5, 8-10] (Tabell II), vilket också är de nivåer som dominerar nationellt (Figur 1). Andelen falskt positiva resultat är dock mycket låg och andelen falskt negativa hög (Tabell I), vilket indikerar att ett lägre gränsvärde kan användas i screeningen.

Vid Labmedicin Skåne och Sahlgrenska universitetssjukhuset innehöll 5 respektive 7,5 procent av rutinproven cannabismetaboliter i intervallet 20–50 µg/l i screeningen och blev följaktligen negativa med gränsvärdet 50 µg/l. Nästan 60 procent av dessa prov vid Labmedicin Skåne verifierades dock innehålla mer än 10 µg/l THC-COOH. Vid en sänkning av gränsvärdet från 50 till 20 µg/l på ett patientmaterial ökade metodens träffsäkerhet från 83 till 88 procent (Tabell III).

■ FAKTA 2. Nationella rekommendationer vid drogtestning i urinprov

- Rekommendationer för gemensamma svenska gränsvärden för de fem vanligaste drogsbansgrupperna presenteras i Fakta 1.
- Den heroinspecifika metaboliten 6-acetylmorfin bör mätas för att styrka heroinintag som orsak till förekomst av morfin/kodein i urinprovet.
- Verifikationsanalysen rekommenderas vara kvantitativ, och koncentrationen av drogen eller dess metabolit bör anges i svaret vid ett positivt testresultat.
- Provets kreatininkoncentration bör alltid mätas och anges i svaret.

Antalet sant positiva resultat ökade med 38 procent, vilket överensstämmer med publicerade data [14].

Användning av ett lägre verifieringsgränsvärde än 15 µg/l THC-COOH ökar också andelen sant positiva resultat [15], men då måste risken för ett positivt drogtest på grund av passiv cannabisrökning beaktas. De flesta vetenskapliga studier som har studerat detta har tyvärr genomförts under realistiska förhållanden [16]. I en realistisk studie i en »coffee shop« översteg inte urinkoncentrationen av cannabismetaboliter 20 µg/l i screeningen och den högsta verifierade THC-COOH-koncentrationen var 8 µg/l [17]. I en annan studie av högintensiv passiv cannabisexponering med rumsventilation blev alla prov negativa vid screening med DRI, KIMS, CEDIA och gränsvärdet 20 µg/l och endast 1 av 84 prov positivt med EMIT [18]. Det positiva provet innehöll 15 µg/l THC-COOH, men övriga mindre än 10 µg/l.

Eftersom användning av gränsvärden lägre än 50 µg/l i screening respektive 15 µg/l vid verifikation är kliniskt relevant vid drogtestning av cannabis, rekommenderas ett gränsvärde på 20/25 µg/l vid screening och 10 µg/l vid verifikation. Dessa tar hänsyn till att låga koncentrationer kan förekomma vid passiv rökning.

Kokain. Kokain utvinns ur kokabusens blad och används illegalt som narkotika. Vid intag utsöndras huvuddelen i urinen som metaboliten bensoylekgonin.

Immunokemiska screeningreagens för kokain (bensoylekgonin) finns tillgängliga med gränsvärdena 150 och 300 µg/l. Internationellt har 300 µg/l vid screening och 150 µg/l vid verifikation rekommenderats och dominerar också vid svenska laboratorier (Figur 1). Eftersom få endogena substanser eller droger är kemiskt snarlika bensoylekgonin, är screeningstestet mycket specifika och falskt positiva resultat ovanligt (Tabell I). Andelen falskt negativa resultat är däremot hög, vilket talar för användning av ett lägre gränsvärde [14]. SAMHSA har sänkt sitt rekommenderade gränsvärde för bensoylekgonin till 150 µg/l vid screening och 100 µg/l vid verifikation (Tabell II).

Vid användning av screeninggränsvärdet 150 µg/l på ett stort material av rutinprov vid Karolinska universitetssjukhuset låg så många som 20 procent av alla positiva prov i intervallet 150–300 µg/l. Av dessa verifierades 94 procent med en koncentration högre än 100 µg/l och inget mellan 50 och 100 µg/l. Bland 864 ärenden av misstänkt ringa narkotikabrott med prov som blev positiva i screening med gränsvärdet 300 µg/l vid Rättsmedicinalverket i Linköping innehöll endast 0,3 procent verifierade bensoylekgoninnivåer mellan 50 och 100 µg/l.

Resultaten bekräftar värdet av att använda lägre gränsvärden vid drogtestning av kokain. Därför rekommenderas 150 µg/l som gränsvärde vid screening och 100 µg/l vid verifikation. Ett ännu lägre gränsvärde vid verifikationen är inte relevant.

Opiater. Opiater kommer från opiumvallmo som innehåller morfin och kodein, från vilka andra substanser som etylmor-

fin och heroin har utvecklats. Morfin och kodein ingår i analgetiska läkemedel (Dolcontin och Treo Comp) och etylmorfin i vissa hostmedicin (Cocillana-Etyfin).

Intag av olika opiater kan vara svåra att skilja åt eftersom heroin, kodein och etylmorfin bryts ned i kroppen till samma metabolit, morfin. Om enbart morfin påvisas i ett urinprov är det därför omöjligt att avgöra vilken substans som intagits. För att säkert styrka ett heroinintag måste den specifika metaboliten 6-acetylmorfin (6-AM) återfinnas. Heroin, morfin, 6-AM, kodein och etylmorfin är alla narkotikaklassade. Något som ytterligare försvårar tolkningen är att intag av vallmofrön kan ge positiva morfin- och kodeinresultat [19]. Vid låga urinnivåer av dessa substanser ska stor försiktighet iaktas vid tolkningen, eftersom det inte säkert kan kopplas till ett drogintag.

I Europa och Australien/Nya Zeeland rekommenderas gränsvärdet 300 µg/l både vid screening och verifikation av morfin och kodein (Tabell II) [5, 9, 10]. Att påvisa lägre nivåer är inte relevant för frågeställningen. Däremot är 6-AM en bra markör för heroinintag [20, 21] och initial immunokemisk screening för 6-AM med gränsvärdet 10 µg/l rekommenderas med efterföljande verifikation vid 10 µg/l. De rekommenderade gränsvärdena för morfin och 6-AM (Fakta 1) har visat sig vara mycket användbara [20, 22].

Efter intag av etylmorfin förekommer både morfin och etylmorfin i urinen, men halveringstiden är längre för morfin [23]. Om morfin men inte etylmorfin påvisas vid verifikationen är det omöjligt att säkert påvisa ett etylmorfinintag, vilket är av diagnostiskt värde. Genom att använda ett lägre gränsvärde för etylmorfin kan dock detektionstiden förlängas. Data från Labmedicin Skåne visar att 10 procent av rutinproven som innehöll etylmorfin hade koncentrationer i intervallet 50–300 µg/l, vilka är viktiga att fånga upp.

Sammanfattningsvis rekommenderas gränsvärdet 300 µg/l vid screening för morfin, kodein och etylmorfin. Gränsvärdet 300 µg/l rekommenderas även vid verifikation av morfin och kodein, medan 50 µg/l rekommenderas vid analys av etylmorfin. För 6-AM rekommenderas gränsvärdet 10 µg/l vid både screening och verifikation.

Utlämnande av analys svar

Förutom skillnader i gränsvärden varierar även rutinerna för provsvarutlämning. Resultat från verifikationen lämnas antingen ut kvalitativt (drogsbanssubstansen påvisad eller inte) eller kvantitativt (koncentrationen av påvisad drogsbanssubstans anges). Riktlinjerna från SAMHSA och EWDTS rekommenderar båda kvantitativ verifikation samt att laboratoriet vid ett positivt testresultat ska rapportera koncentrationen av drogen eller dess metabolit [4, 5]. I förslaget som förankrades vid Equalis användarmöte i läkemedel och toxikologi i mars 2014 föreslogs en anpassning till internationella riktlinjer med kvantitativ svarsutlämning, vilket framför allt är värdefullt vid analys av cannabis och vissa bensodiazepiner där detektionstiden kan vara lång.

Urinprovets kreatininkoncentration ska, som tidigare rapporterats [1], alltid mätas vid drogtestning. Det är också viktigt att kreatininvärdet lämnas ut, för att bättre kunna bedöma resultatet av ett drogtest.

Rättssäkerhet ökar

Förslaget på nationella rekommendationer för drogtestning i urinprov sammanfattas i Fakta 2. Det är vår övertygelse att en nationell harmonisering av gränsvärden för de fem vanligaste narkotikaanalyserna och av rutiner för svarsutlämning ökar rättssäkerheten på detta område. De rekommenderade gränsvärdena går att utnyttja med samtliga screeningmetoder som används vid svenska laboratorier. Vid verifikationsanalys bör en harmonisering vara lättare. Endast ett fåtal la-

KLINIK & VETENSKAP ÖVERSIKT

laboratorier utför verifikation och de masspektrometriska metoder som utnyttjas för detta är flexibla, vilket underlättar en justering av gränsvärden.

■ *Potentiella bindningar eller jämvförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Equalis expertgrupp för läkemedel och toxikologi består av Olof Beck, Anders Elmgren, Therese Hansson, Anders Helander, Robert Kronstrand, Fredrik C Kugelberg och Eva Olsson.*

SUMMARY

Drugs of abuse testing is used in various areas of society for detection and follow-up of drug use. In routine laboratory drug testing, immunoassays are employed for initial screening of specimens to indicate the presence of drugs. To confirm a positive screening test, a secondary analysis by mass spectrometry is performed. The »cut-off« is the pre-defined concentration threshold of a drug or drug metabolite above which the sample is considered positive. A reading below this level implies a negative test result. Swedish drug testing laboratories currently employ varying cut-offs to distinguish between a positive and a negative test result. Because a positive drug test may have serious legal consequences to the individual, it is of importance that testing is performed and judged equally, regardless of where it is performed. A national harmonization of cut-offs is therefore warranted. Based on data from four major Swedish drug testing laboratories, and considering the recommendations in international guidelines, a proposal for national harmonization of urine cut-offs for the most common set of drugs of abuse is presented.

REFERENSER

- Helander A, Ohlson M, Beck O, et al. Kreatininkoncentrationen i urin bör mätas vid drogtestning. Riktlinjer för beslutsgräns och tolkning behövs – inte minst för rättssäkerheten. *Läkartidningen*. 2011;108(24–25):1311–4.
- Beck O, Carlsson S, Tusic M, et al. Laboratory and clinical evaluation of on-site urine drug testing. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014;74(8):681–6.
- Beck O, Rausberg L, Al-Saffar Y, et al. Detectability of new psychoactive substances, »legal highs«, in CEDIA, EMIT, and KIMS immunochemical screening assays for drugs of abuse. *Drug Test Anal*. 2014;6(5):492–9.
- Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Mandatory guidelines for federal workplace drug testing programs. *Fed Regist*. 2008;73(228):71858–907.
- European Workplace Drug Testing Society (EWDTs). European laboratory guidelines for legally defensible workplace drug testing. Version 1.0. 2002. <http://www.eapinstitute.com/documents/EWDTs-Guidelines.pdf>
- Fraser AD, Zamecnik J. Impact of lowering the screening and confirmation cut-off values for urine drug testing based on dilution indicators. *Ther Drug Monit*. 2003;25(6):723–7.
- Penders J, Verstraete A. Laboratory guidelines and standards in clinical and forensic toxicology. *Accred Qual Assur*. 2006;11:284–90.
- Swiss Guidelines Committee for Drug of Abuse testing (SCDAT). Guidelines for drugs of abuse testing. Vers EN 2012-11-15. http://fasv.ch/files/Richtlinien_verse-EN_2012-11-15_mod2013-05-23.pdf
- United Kingdom laboratory guidelines for legally defensible workplace drug testing: Urine drug testing. Steering Group UK; 2001:1–38.
- Joint Technical Committee CH-036 Analysis of Body Fluids and Wastes. Procedures for the collection, detection and quantitation of drugs of abuse in urine. Canberra, Wellington: Standards Australia, Standards New Zealand; 2008. AS/NZS 4308:2008.
- European Accreditation (EA). Publications. <http://www.european-accreditation.org/publications>. Documents containing guidance to ISO/IEC 17025 and ISO 15189/.
- TSFS 2013:2. Föreskrifter om ändring i Transportstyrelsens föreskrifter och allmänna råd (TSFS 2010:125) om medicinska krav för innehav av körkort m m. Norrköping: Transportstyrelsen; 2013. <http://www.transportstyrelsen.se/sv/vagtrafik/Korkort/Trafikmedicin/Foreskrifter/>
- Forsman M, Nyström I, Roman M, et al. Urinary detection times and excretion patterns of flunitrazepam and its metabolites after a single oral dose. *J Anal Toxicol*. 2009;33(8):491–501.
- Wingert WE. Lowering cut-offs for initial and confirmation testing for cocaine and marijuana: large-scale study of effects on the rates of drug-positive results. *Clin Chem*. 1997;43(1):100–3.
- Lecompte Y, Perrin M, Salle S, et al. Impact of lowering confirmatory test cut-off value in pre-enlistment urine cannabinoids screening: about five years experience in the French gendarmerie. *J Anal Toxicol*. 2012;36:569–74.
- Morland J, Bugge A, Skuterud B, et al. Cannabinoids in blood and urine after passive inhalation of cannabis smoke. *J Forensic Sci*. 1985;30(4):997–1002.
- Röhrich J, Schimmel I, Zörntlein S, et al. Concentrations of Δ⁹-tetrahydrocannabinol and 11-nor-9-carboxytetrahydrocannabinol in blood and urine passive exposure to cannabis smoke in a coffee shop. *J Anal Toxicol*. 2010;34:196–203.
- Cone EJ, Bigelow GE, Herrmann ES, et al. Non-smoker exposure to secondhand cannabis smoke. I. Urine screening and confirmation results. *J Anal Toxicol*. 2014;39(1):1–12.
- Smith ML, Nichols DC, Underwood P, et al. Morphine and codeine concentrations in human urine following controlled poppy seeds administration of known opiate content. *Forensic Sci Int*. 2014;241:87–90.
- Staub C, Marsset M, Mino A, et al. Detection of acetylcodeine in urine as an indicator of illicit heroin use: method validation and results of a pilot study. *Clin Chem*. 2001;47(2):301–7.
- Andersson M, Stephanson N, Öhman I, et al. Direct and efficient liquid chromatographic-tandem mass spectrometric method for opiates in urine drug testing – importance of 6-acetylmorphine and reduction of analytes. *Drug Test Anal*. 2014;6(4):317–24.
- Jenkins AJ, Lavins ES, Snyder A. Evaluation of the CEDIA heroin metabolite (6-AM) immunoassay with urine specimens from a criminal justice drug-testing program. *J Anal Toxicol* 2005;28:201–4.
- Popa C, Beck O, Brodin K. Morphine formation from ethylmorphine: implications for drugs-of-abuse testing in urine. *J Anal Toxicol*. 1998;22:142–7.
- Beck O, Villén T. Drogtestning blir allt säkrare och mer heltäckande. *Läkartidningen*. 2011;108(45):2300–3.