

Drogtestning blir allt säkrare och mer heltäckande

I takt med att metoder för drogtestning utvecklas och slipas, blir det allt lättare att upptäcka drogmissbruk. Men de i dag så vanliga snabbtesten faller utanför den kvalitetssäkring som krävs – de håller inte måttet.

OLOF BECK, adjungerad professor, områdeschef
olof.beck@karolinska.se
TOMAS VILLÉN, sjukhuskemist,

enhetschef; båda farmakologiska laboratoriet, klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm

Den biokemiska diagnostiken av missbruk har utvecklats starkt under senare tid och erbjuder nu nya och mer kompletta metoder för att upptäcka och övervaka missbruk. Under de senaste 20 åren har acceptansen för att använda dessa metoder dessutom ökat. Detta har skett parallellt med att tillförlitlighet och erfarenhet ökat.

Från det att drogtestningens användbarhet ifrågasattes på tidigt 1990-tal [1] har det nu blivit en allmänt accepterad företeelse. Detta efter det att Socialstyrelsen anvisat regler för dess användning [2] och att det i riktlinjer för missbrukarvården även anvisas om användning av biokemisk missbruksdiagnostik [3].

Samtidigt som användbarheten ökat finns fortfarande anledning att reflektera över när och hur denna diagnostiska möjlighet ska användas. Denna artikel omfattar inte test för alkoholmissbruk, vilket tas upp av Anders Helander i en annan artikel i temat.

Värdet av biokemisk missbruksdiagnostik

En fundamental fråga är när provtagning och analys är motiverad. Ett grundläggande motiv får antas vara att ett behov finns av säker information om eventuellt bruk eller missbruk. I situationer då självrapportering inte anses tillräcklig är det motiverat med provtagning. Även om patienten medger bruk av ett missbruksmedel, kan det finnas skäl att säkerställa detta genom att ta prov för biokemisk undersökning. I Socialstyrelsens meddelandeblad anges krav på rutiner vid sådan provtagning och på provlämnarens rätt till korrekt och anpassad information [2].

Värdet av den information som kan erhållas vid en biokemisk undersökning är ofta högt, förutsatt att resultatet är tillförlitligt. Om undersökningen är korrekt utförd, kan resultatet anses säkert besvara frågan om intag förekommit inom en viss rimlig detektionstid, vilken kan variera med undersökningsmetoden.

Kunskap om både den använda metodens möjligheter och dess begränsningar är därför viktig för användaren. Socialstyrelsens meddelandeblad [2] påtalar att säkra metoder är ett krav och att såväl falska positiva som falska negativa resultat kan få svåra följder.

»Från det att drogtestningens användbarhet ifrågasattes på tidigt 1990-tal ... har det nu blivit en allmänt accepterad företeelse.«

Användningen av drogtest, alkotest och alkoholbiomarkörer är redan omfattande och förekommer förutom inom sjuk- och beroendevård även inom polisverksamhet och kriminalvård samt på arbetsplatser och skolor. Förutom att en laboratorieundersökning kan erbjuda tidig upptäckt, är metoden viktig för kontroll av följsamhet till behandling samt för uppföljning av behandlingseffekter. Med prov kan följsamhet enkelt och säkert dokumenteras och återfall tidigt upptäckas. Den laboratoriebaserade diagnostiken kan också ge den enskilda individen ett psykologiskt stöd för att undvika ett återfall.

Screening och verifikation – missbruksanalysens två steg

Arbetsmodellen vid missbruksanalys har sedan länge varit att utföra den i två steg: screening och verifikation. Genom detta förfarande kan man minska risken för felaktiga positiva resultat, eftersom det ingår att ta ett nytt prov för analys och att man i verifikationen använder en metod som bygger på en helt annan och mer säker detektionsprincip. Förfarandet är även en konsekvens av att man framför allt använder immunkemiska reagensmetoder för screening, vilket erbjuder snabbhet och kostnadseffektivitet. För verifikation krävs en metod baserad på någon form av masspektrometri. Det är först då möjligt att erhålla ett analytiskt säkert resultat.

I Tabell I redovisas aktuella data från vår verksamhet om tillförlitligheten av positiva screeningresultat. I klinisk användning av drogtest är det vanligt att använda positiva screeningresultat som inte är analytiskt verifierade och därför mycket osäkra. I Socialstyrelsens meddelandeblad [2] anges under rubriken »Klinisk verifikation« följande:

»Preliminärt positiva resultat kan återföras i vissa sammanhang som ett underlag för ett samtal med provgivaren. Om det vid detta samtal framkommer att provgivaren tagit narkotika och att det förklarar det preliminära resultatet, kan detta vara tillräckligt och en analytisk verifikation av provet blir inte nödvändig. Det är viktigt att provgivaren får klargjort osäkerheten i det positiva provresultatet och informeras

■ sammanfattat

Drogtestning är en etablerad metod för att upptäcka och övervaka missbruk med flera tillämpningsområden.

Drogtestning erbjuder säkra resultat om verifikation utförts.

Olika provmaterial kan användas (urin, blod, saliv,

svett och hår), men de ger olika detektionstider.

Nya droger har tillkommit, vilka kan undgå upptäckt, eftersom metoder saknas.

Ny teknisk utveckling kommer att kunna erbjuda mer komplett och säker drogtestning i framtiden.

TABELL I. Analytisk träffsäkerhet i immunkemisk screening.

Parameter	Falskt positiva ¹ , % (n)	Falskt negativa ² , % (n)
Amfetamin(er)	13 (5 126)	24 (660)
Bensodiazepiner	9 (17 656)	9 (1 238)
Buprenorfin	10 (3 312)	24 (167)
Cannabis	2 (19 446)	18 (1 156)
Dextropropoxifen	2 (560)	10 (115)
Etylglukuronid	3 (3 443)	2 (101)
Kokain	1 (676)	19 (78)
LSD	98 (124)	0 (44)
Metadon	4 (853)	16 (88)
Morfin	13 (4 712)	2 (254)
Tramadol	14 (445)	0 (48)

¹ Baserat på prov som utfallit positivt i screening men negativt i verifikation.

² Baserat på prov som analyserats med verifikationsmetod trots att screeningen utfallit negativt. Slumpartat urval av prov.

om möjligheten till analytisk verifikation. Det är också viktigt att resultatet från samtalet blir dokumenterat.«

Data i Tabell I kan användas som underlag i denna kommunikation med provlämnaren. Data för falskt negativa resultat presenteras också och kommer delvis från det faktum att verifikationsmetoder ofta har högre känslighet än screeningmetoder. Resultaten indikerar att metoder med högre känslighet i screeningen skulle ge fler sant positiva fynd.

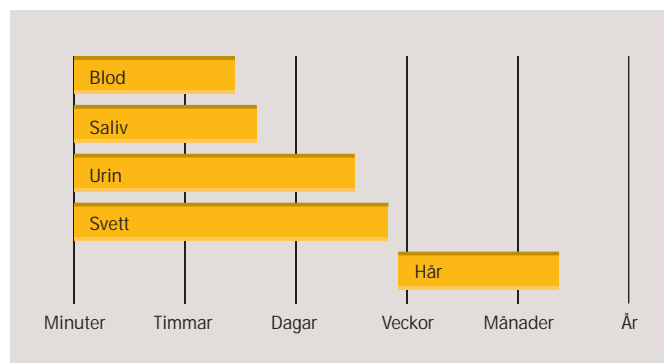
Urin, blod, saliv, svett och hår möjliga provmaterial

Drogtestning utnyttjar vanligtvis urin som prov. Fördelen med urinprov är att erfarenheten är stor, metodiken långt utvecklad och kostnaden relativt låg. Nackdelen ligger i de problem som uppstår vid provtagningen och den osäkerhet som finns kring provets giltighet, eftersom fusk kan förekomma. Detta diskuteras i Socialstyrelsens meddelandebud, som innehåller viktig information som bör beaktas vid all provtagning för drogtestning. I Fakta 1 ges några goda råd vid provtagning av urinprov.

Det vi vill framhålla framför allt är vikten av att säkerställa att urinprovet kommer från provlämnaren, vilket bäst görs med hjälp av temperaturmätning och krav på en inte alltför liten urinmängd.

Andra provmaterial som kan utnyttjas för drogtestning är blod (serum/plasma), saliv (oral fluid), svett (hudavstryk) och hår.

Blodprov har hittills fått användning endast i samband med undersökning av rattonykterhet. Dock har det visat sig att de nya syntetiska kannabinoiderna som säljs under beteckningen »spice« bäst kan detekteras i serum/plasmaprov. Detta be-



Figur 1. Ungefärliga detektionstider för drogtestning med olika provmaterial.

■ fakta 1. Goda råd vid provtagning i urin

- Ge personen endast kort tid för förberedelse
- Instruera personen att skölja händerna
- Instruera personen att ta bort onödiga kläder
- Se till att personen inte har tillgång till vatten
- Toavattnet bör vara (blå)färgat
- Urinvolymen bör vara stor, en halv mugg
- Kontrollera temperaturen
- Granska urinen
- Vid misstanke om falskt prov, kräv nytt prov
- Plombera provbehållaren

ror på deras fettlöslighet och att de metaboliter som bildas och utsöndras i urinen ännu inte identifierats eller är tillgängliga. Analys av blodprov är mer kostsam och medför kortare detektionstid i jämförelse med urin.

Testning med salivprov har fått användning under senare tid och erbjuder en provtagning som kan utföras enklare än för urin och blod. Det finns tyvärr ännu en rad metodfrågor kvar att lösa innan metoden kan nå allmän spridning. Ett grundläggande problem är vad som egentligen utgör själva provet. Flera olika sätt att ta prov förekommer, och provet består endast till varierande grad av saliv. Därför är begreppet för provet som används i engelskspråkig litteratur »oral fluid«. Man har hittills inte lyckats att standardisera provet och att sätta regler för vad som ska mätas och i vilka koncentrationer. Ofta späds provet dessutom ut med en buffertlösning i samband med provtagningen, vilket ökar osäkerheten om vilka gränsvärden som ska gälla. Utveckling av metodiken pågår, men en viktig insikt är att risken för falskt negativa resultat är påtaglig, framför allt för cannabis och bensodiazepiner [4].

Testning som utnyttjar svett (t ex hudavstryk) som prov har föreslagits men inte etablerats. Ett grundläggande problem är att det som finns på huden inte behöver komma från kroppen, och dessutom kan svetten lätt avlägsnas från huden.

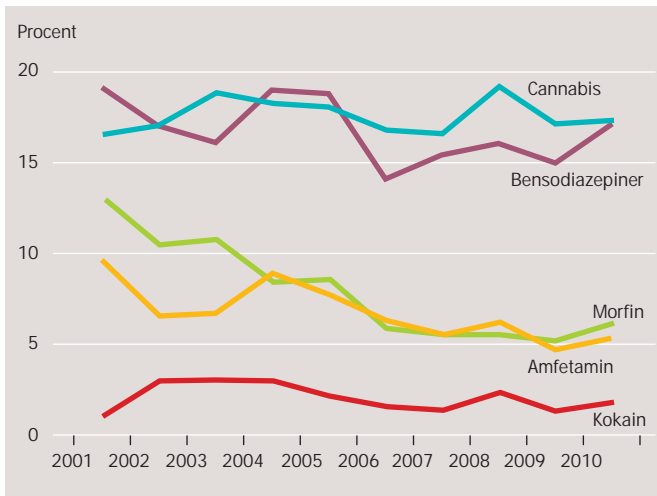
Drogtestning med hårprov är en etablerad metod, men den har endast begränsad användning. Provtagningen innebär att betydande mängd hår måste klippas i nacken. Det har visat sig vara svårt att genomföra detta i en klinisk situation, eftersom patienten ofta vägrar att medverka. Ett hårprov ger möjlighet att monitorera droganvändning långt tillbaka i tiden. Detta kan vara en intressant möjlighet i knepiga situationer då individen vill visa sin drogfrihet, t ex i körkortsärenden och vid vårdnadstvister. Ett problem med att dra säkra slutsatser beror på att håret kan bli kontaminerat utifrån, ett annat att tiden (ca 2 veckor) närmast före provtagning inte kan täckas, eftersom håret inte hunnit växa ut tillräckligt [5].

I Figur 1 anges ungefärliga detektionstider med olika provtyper.

Allt fler substanser kan testas

Drogtestningen omfattar allt fler substanser. När drogtestning utvecklades med urin som prov omfattade sortimentet en begränsad mängd substanser och bestämdes av de reagens som fanns kommersiellt tillgängliga: amfetamin, cannabis, morfin, kokain, dextropropoxifen, bensodiazepiner, metadon och fencyklidin. Nu har sortimentet ökat då det tillkommit reagens för t ex 6-acetylmorfin, GHB, tramadol, buprenorfin och LSD. Trots detta är sortimentet av test som kan utföras med högt automatiserad metodik alltför begränsat.

Flera läkemedel som ger risk för missbruk (t ex petidin och pregabalin), anabola androgena steroider samt nya missbrukssubstanser som tillkommit genom den sk Internethan-



Figur 2. Andel positiva prov över tid för några vanliga missbruksmedel. Antalet utförda analyser har ökat under tidsperioden. Amfetamin: n = 9 633–43 276 per år; bensodiazepiner: n = 8 799–52 662; cannabis: n = 9 321–50 875; kokain: n = 2 530–22 839; morfin: n = 8 613–50 491. Proven kommer mestadels från Stockholms beroendevård.

deln kräver alternativa metoder (se separat artikel av Anders Helander et al om Internetdroger i detta tema). Dessa substanser måste analyseras med kromatografisk-masspektrometrisk metod. Det innebär längre analystider och högre kostnader.

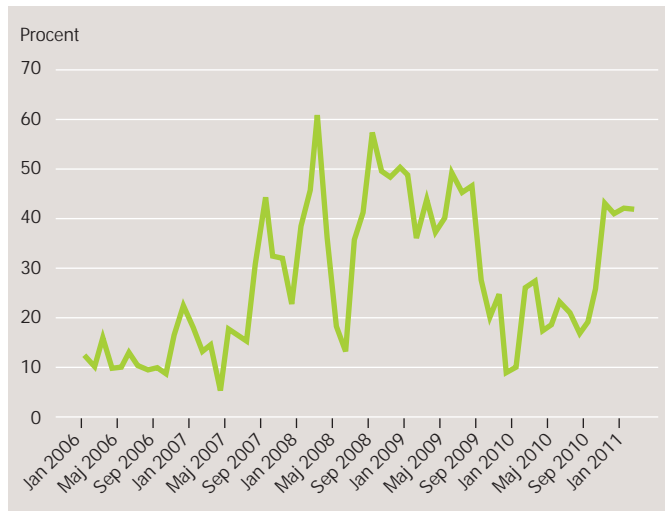
Analys av anabola androgena steroider är ett bra exempel på detta. Metoden som används på kliniska prov (ej idrott) har ett något reducerat sortiment, men ändå ingår över 50 substanser. Proven analyseras med gaskromatografi/masspektrometri och måste förberedas med en tidskrävande manuell procedur, analysen utförs över natt på grund av långa analystider (21 min/prov), utvärderingen av resultaten måste göras manuellt och är kompetenskrävande. Detta sammantaget gör att analysen tar tid och är betydligt dyrare att utföra än andra metoder för screening eller verifikation.

En presentation av de drogfynd som gjorts i vår verksamhet under 10 år ges i Figur 2. Den årliga mängden utförda analyser har ökat under tidsperioden. Dominerande fynd i kliniska prov är cannabis, bensodiazepiner, morfin och amfetamin(er). Buprenorfin och metadon är inte medtagna, eftersom de till största del får antas representera förskrivna läkemedelsbehandling. En nedgång i andel positiva prov kan ses för amfetamin och morfin. Tillgängligheten av syntetiska kannabinoïder (spice) verkar inte ha reducerat andelen positiva cannabisprov, trots kliniska signaler om motsatsen.

En intressant observation som gjorts är att amfetamin periodvis till viss del ersätts av metamfetamin som missbruksmedel. Detta kan följas genom den fluktuation av andelen prov som innehåller metamfetamin (Figur 3). Båda substanserna upptäckts i samma screeningmetod för amfetamin(er). Amfetamin bildas som metabolit till metamfetamin.

Patientnära test (snabbtest) bör användas med försiktighet

En konsekvens av teknisk utveckling inom drogtestningen är förekomst av patientnära test med sk urinstickor (snabbtest). Dessa produkter är ett alternativ till den laboratoriebaserade screeningen och använder immunkemisk teknologi men med sämre prestanda än motsvarande screeningtest på laboratorium. Dessutom tillkommer den subjektiva avläsningen och brist på dokumentation av analysresultatet (sk rådata), vilket



Figur 3. Andel prov som innehåller metamfetamin bland de prov som analyserats positiva för amfetaminer.

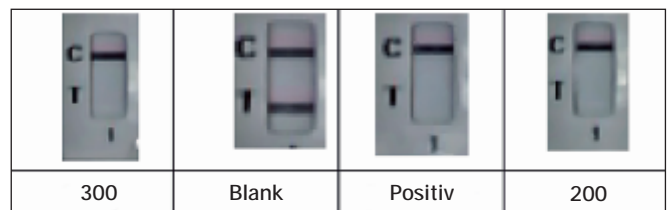
är oförenligt med grundläggande kvalitetskrav. Även snabbtest för »salivprov« förekommer, vilket är ännu mer osäkert ur ett kvalitetsperspektiv.

Bättre kontroll och reglering av vilka testmetoder som kan accepteras för klinisk användning är påkallad. Ett krav på att endast utnyttja ackrediterade laboratorier för klinisk laboratoriediagnostik är oförenligt med att samtidigt tillåta användning av dessa produkter.

För att illustrera svårigheterna med att använda oprecisa och subjektiva metoder visas i Figur 4 exempel från användning av ett snabbtest. Bilderna visar foton som tagits då ett snabbtest för morfin utförts. Testet ska ha ett gränsvärde för morfin på 300 ng/ml. Den accepterade toleransen för att hålla detta gränsvärde är ± 25 procent. Produkten håller inte denna tolerans, som framgår av att samma utseende ses både vid hög koncentration, vid gränsvärdet (300) och under det vid 200. Detta leder till felaktiga avlästa resultat.

Som framgår av Figur 4 fungerar produkten bra för att skilja ett blankt kontrollprov från ett starkt positivt prov. Det kan då förefalla användbart vid tex intoxikationsdiagnostik inom akutvård. Det har dock visat sig inte vara fallet. En aktuell undersökning har visat på 50 procent falskt negativa och 20 procent falskt positiva resultat vid användning av ett snabbtest för intoxikationsdiagnostik [6].

Det är vår uppfattning att dessa subjektiva screeningmetoder ska utnyttjas med stor försiktighet och med vetskap om deras begränsningar, som delvis orsakas av subjektiviteten i



Figur 4. Fotografier av ett snabbtest för morfin i urin. Bilden visar utslaget för ett prov med innehåll av 300 ng/ml morfin (= gränsvärdet), ett blankt prov med utslag för negativ avläsning, en hög koncentration (>1000 ng/ml) och ett kontrollprov på 200 ng/ml som ska utfalla negativt.

»En viktig och avgörande aspekt på användbarheten av biokemisk missbruksdiagnostik är tillförlitligheten.«

avläsning, brist på dokumentation samt förekomsten av både falskt positiva och falskt negativa resultat.

Mer omfattande sortiment krävs i framtiden

Som framhållits förekommer vissa brister i dagens använda metoders prestanda. Drogtestning kommer i framtiden att kräva ett mer omfattande sortiment. Detta går redan nu att erbjuda med utnyttjande av masspektrometri, vilket visas av exemplen för nya Internetdroger och anabola androgena steroider. Likaså kan masspektrometri erbjuda en flexibilitet så att substanser snabbt kan läggas till (eller tas bort).

Utmaningen inför framtiden ligger i att utföra detta snabbare och med mer kostnadseffektiva analysystem. Med en viss vidareutveckling av tekniken och mjukvaran för databearbetning och utveckling av elektronisk kommunikation med kunden tror vi att detta kommer att kunna realiserats inom några år.

En ytterligare utveckling som vi vill framhålla är att det nyligen visats att drogtestning kan utföras med utandningsprov [7]. Om detta kan utvecklas vidare kan det i framtiden tillkomma en provtyp som kan erbjuda ett mycket enkelt provtagningsförfarande. Provlämnaren får blåsa sin utandningsluft genom ett filter, som därefter skickas till laboratorium för analys.

Kvalitet och tillförlitlighet avgörande för användbarheten

En viktig och avgörande aspekt på användbarheten av biokemisk missbruksdiagnostik är tillförlitligheten. Verksamheten ska ha fokus på att minimera både falskt positiva och falskt negativa svar. Myndigheten Swedac (Styrelsen för ackreditering och teknisk kontroll) har en viktig roll i att övervaka och säkerställa laboratoriernas tillförlitlighet i det ackrediteringssystem som nu finns etablerat för medicinska laboratorier i Sverige. Det finns en allmän acceptans för detta synsätt inom laboratorieprofessionen.

Tyvärr faller den numera så vanligt förekommande användningen av snabbtest helt utanför detta kvalitetssäkringsystem. Detta utgör en brist och en fara för drogtestningens kliniska användbarhet, eftersom det finns utrymme för att bedriva undermålig verksamhet. En bättre reglering av all drogtestning från myndighetshåll är påkallad.

■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

1. Lafolie P, Beck O, Boréus L, Hjemdahl P, Borg S, Rydberg U. Bruk och missbruk av missbruksanalyser i urin. *Läkartidningen*. 1991; 88:3290-4.
2. Socialstyrelsen. Narkotikatester av urin inom hälso- och sjukvården som utförs av legitimerad hälso- och sjukvårdspersonal. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008.
3. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för missbruks- och beroendevård. Vägledning för socialtjänstens och hälso- och sjukvårdens verksamhet för personer med missbruks- och beroendeproblem. Stockholm: Socialstyrelsen; 2007.
4. Bosker WM, Huestis MA. Oral fluid testing for drugs of abuse. *Clin Chem*. 2009;55(11):1910-31.
5. LeBeau MA, Montgomery MA. Considerations on the utility of hair analysis for cocaine. *J Anal Toxicol*. 2009;33(6):343-4.
6. von Mach MA, Weber C, Meyer MR, Weilemann LS, Maurer HH, Peters FT. Comparison of urinary on-site immunoassay screening and gas chromatography-mass spectrometry results of 111 patients with suspected poisoning presenting at an emergency department. *Ther Drug Monit*. 2007; 29(1):27-39.
7. Beck O, Leine K, Palmskog G, Franck J. Amphetamines detected in exhaled breath from drug addicts: a new possible method for drugs-of-abuse testing. *J Anal Toxicol*. 2010;34(5):233-7.