

Misbrugsanalyser - hvor går det galt?

Hvis ikke testningen gribes professionelt an, sker der fejl under både rekvisition, udførelse, tolkning og anvendelse.

AF TORBEN BREINDAHL

Artiklen 'Laboratorieanalyser' i STOF nr. 18 beskrev primært de tekniske og laboratoriefaglige aspekter af misbrugsanalyser med en gennemgang af de vigtigste termer og definitioner. I dette nummer fortsættes med fokus på manglen på kvalitet og regulativer på området samt typiske scenarier, hvor fejl kan ende med at have kritisk og alvorlig betydning for den testede borger eller patient.

I mange år har analyselaboratorier beskæftiget sig med at kortlægge og minimere de såkaldt 'præ-analytiske' og 'analytiske' fejl (se faktaboks). Disse fejltypen er for misbrugsanalysernes vedkommende desværre velkendte og hyppigt forekommende. Tiden er nu inde til at kigge nærmere på de 'post-analytiske' fejl, som indbefatter hele håndteringen af svarafgivelse, svarmodtagelse, kommunikation, fortolkning og anvendelse.

Klassifikation af fejltypen:

Præ-analytiske fejl: Omfatter fejl i patientidentifikation (mærkning/ombytning), forsendelse og transport. Manglende kontrol af prøvetagning, sløring/manipulation af urinprøven, instabilitet af prøvemateriale, kontaminering (forurening) af prøve, brug af forkerte glas, forkerte analyser rekvireret, manglende udtagning/rekvirering af vigtig prøve/analyse.

Analytiske fejl: Alle generelle analysefejl under selve testningen, herunder fejlbetjening af apparatur og forkert brug af reagenser. Ombytning eller mistede prøver. Apparturfejl, fejlkalibrering, manglende kontrolsystem, edb-fejl. Fejl ved aflæsning af 'hurtigttests', manglende dokumentation, tastefejl ved manuel overførsel af resultater til it-systemer.

Post-analytiske fejl: Fejl ved rapportering, telefon- og faxsvar, i kommentarer, under svarmodtagelse, forkert eller manglende opfølgning (fra laboratorie eller svarmodtager). Rapporter sendt til forkert rekvirent. Fejl under svarfortolkninger og under formidling af svar til testede eller andre involverede parter, fejl ved reanalyser, mistede data.

Desværre går det ofte galt, når analyseresultater skal vurderes og anvendes i klinisk og behandlingsmæssig praksis af sygehuse, praktiserende læger, myndigheder samt de private, kommunale, statslige og regionale institutioner, som modtager analyseresultater af misbrugsanalyser. Det skyldes hovedsagligt manglen på: (1) specifik viden om narkotika-analyser; (2) lovgivning, politikker, regler, bekendtgørelser, vejledninger og interne procedurer. De to ting er nært forbundne, for hvad skal man benytte som udgangspunkt for uddannelse, når der ikke er retningslinier at følge? Her har Sundhedsstyrelsen et stort ansvar, især når det gælder arbejdspladstestning. Det bliver ikke bedre af, at den nyeste informationskilde - internettet - indeholder en mængde misinformation.

Problemerne synes at være identiske inden for både de sundhedsspecifikke fag (læger, sygeplejersker, lægesekretærer) og de specialpædagogiske områder (misbrugsbehandling, rådgivning og konsulentarbejde, personale i bosteder). Selvom der er interesse og motivation for at tilegne sig opdateret viden, er det desværre et faktum, at rekvirering af laboratorieanalyser og fortolkning/anvendelse ofte varetages af personer med begrænset faglig viden.

Hvor går det galt?

Hvor går det typisk galt i forløbet, og hvilke typer af fejl forekommer? For at belyse dette vil jeg tage udgangspunkt i fem scenarier. De bygger alle på anonymiserede og fuldt autentiske sager, og de repræsenterer samtidig områder, hvor fejl hyppigt forekommer. Disse fejl indberettes ikke altid som 'utilsigtede hændelser' (UTH) i Dansk-Patient-Sikkerheds-Database, selvom de burde. Nu hvor både borgere og pårørende kan registrere UTH, er der mulighed for, at flere fejltyper kan registreres, herunder når en person føler sig krænkede af utilsigtet brug af 'hurtigtets'.¹

Scenarium 1

En tekniker skal arbejde på et svensk atomkraftværk, og firmaet skal fremskaffe helbredsattest, herunder en 'drug-test' for narkotiske stoffer. Personen henvender sig til egen læge, der sender en urinprøve til det lokale hospitalslaboratorium. Prøven testes med det lokale laboratories analyseprogram, og elektronisk analysesvar overføres automatisk til lægen uden faglig vurdering af resultaterne. Analyseprincippet er immunkemisk screening uden verifikation, da laboratoriet skal spare på driftsmidler. Lægen videresender udskriften fra laboratoriet til firmaet.

Scenarium 1 omhandler arbejdspladstestning for narkotika ('Workplace Drug Testing'), der kendes fra USA med millioner af tests udført årligt med helt specifikke krav til kvalitet og udførelse. Baggrunden for testning er højere sikkerhed på arbejdspladsen. Arbejdspladstestning er nu også implementeret i store dele af EU, især i England og Sverige.² Det drejer sig om personer i særlige erhverv, f.eks. inden for transportsektoren (fly, tog, bus, skib), politi, militær, fængselsvæsenet og ansatte i atomkraftsektoren. Større multinationale firmaer har også indført narkotikatestning, i visse tilfælde uvarslet. Jeg har tidligere debatteret problemet med de løse rammer for arbejdspladstestning

i Danmark.³ Antallet af testninger er stigende, bl.a. observerer vi, at udenlandske firmaer kræver urintestning ('drug tests') for narkotika, når danske teknikere skal arbejde på skandinaviske atomkraftværker eller 'offshore' i olieindustrien. Præ-ansættelse testning kan også være aktuel. Søfarten har en særlig tradition for narkotikatestning, og de mange grundstødninger i dansk farvand kunne tyde på, at det er relevant. Enkelte af de arbejdspladstestninger, vi har udført på Sygehus Vendsyssel, har omhandlet danskere, som skulle arbejde på krydstogtskibe i Caribien.

I Region Nordjylland identificeres arbejdspladstestninger blandt andre rutineprøver, idet praksissektoren via sit internetbaserede rekvireringssystem (WebReq) skal udfylde en dialogboks med mulighederne '*Forgiftning*', '*Arbejdspladsattest*' og '*Misbrug*'. Analyserne udføres som andre rutineprøver (screening/obligatorisk verifikation/urin-validitetskontrol), men ved positive analysesvar gennemgås data af laboratoriets speciallæge. Attester udfærdiges på dansk og engelsk efter behov. Det hele foregår på kvalitetsmæssig forsvarlig vis under hensyntagen til de tilstedeværende ressourcer. Problemet er bare, at der slet ikke eksisterer hverken lovgrundlag, myndighedskrav eller nationale vejledninger. Eksempelvis er der ingen krav til kontrol af prøvetagningen.

Hvis laboratoriet ikke er klar over, at en urinprøve modtaget fra en praktiserende læge skyldes krav om arbejdspladstestning, kan det betyde, at utilstrækkelige metoder anvendes, og at positive resultater ikke bliver gennemgået for mulige krydsreaktioner for ordinerede lægemidler. Da resultatet ofte ender hos udenlandske firmaer, er laboratoriets edb-udskrifter ikke særligt velegnede som dokumentation, da de anvendte metoder ikke er specificerede. Urinprøven testes måske heller ikke for validitet (fortyndingsgrad, pH). At man ikke følger EU-retningslinier kan derfor være kritisk for den testede person.

Den rekvirerende læge må udvælge et testprogram ud fra det respektive laboratoriums forhåndværende analyserepertoire, som måske heller ikke afspejler relevante stoffer, designerdrugs eller lægemidler med potentiale for misbrug.

En anden kontroversiel og fundamental problemstilling er 'alkoholmisbrug', der sjældent testes i Danmark, selvom nyere 'biomarkører' for alkoholisme er særdeles velegnede og kan vise indtag af berusende mængder alkohol i op til flere uger efter hændelsen.⁴ Hvis man ved arbejdspladstestning ønsker at forebygge ulykker, og øvrige sundhedsundersøgelser indgår, så er det en gåde, hvorfor man i Danmark undlader at teste for alkohol, når man ved, at alkohol: (1) kan forværre en lang række sygdomme, herunder diabetes, blodtryk og hjertelidelser; (2) kan interferere med ordineret medicin med bivirkninger til følge.

Samlet kan man konkludere, at arbejdspladstestning i Danmark kan foregå fuldstændig ureglementeret, og at ingen vil kunne oplyse den testede om rettigheder og opfølgning i tilfælde af et positivt testresultat, afslag for testning eller tvivlsspørgsmål omkring betaling for analyserne.⁵

Scenarium 2

En bevidstløs teenager bliver indlagt på skadestuen med mistanke om rusmiddelforgiftning. En sygeplejerske anvender en 'hurtigtest' for narkotika, men aflæser den som positiv for kokain og amfetamin. Resultatet kommunikerer til forvagten, som indfører det i patientens journal. Plejepersonalet fortæller de fremmødte forældre, at der nok er tale om indtagelse af narkotika. Dagen efter kontakter den ansvarlige overlæge laboratoriet, da han forventer, at analyseresultatet stammer herfra. En opfølgende laboratorieanalyse på en urinprøve udtaget ved indlæggelsen kan ikke bekræfte prøvens indhold af narkotika.

Scenarium 2 er en situation, som forekommer næsten dagligt i Danmark, nemlig rutinemæssig brug af 'hurtigtests' på landets skadestuer. Disse analysesvar behandles meget lemfældigt og betragtes ofte som helt valide analyseresultater i stedet for som 'potentielt positive'. I værste fald ender data i patientens journal, uden at der er rekvireret bekræftende analyser. Der er i øjeblikket ingen landsdækkende, kliniske procedurer, som kan vejlede i misbrugstestning på skadestuer. Den enkelte afdeling anvender 'hurtigtests' på eget ansvar med tilhørende risici for patientsikkerheden, f.eks. hvis der på baggrund af 'hurtigtests' iværksættes en behandling, som ikke er optimalt for patienten. Her kan 'falske negative' resultater også få en stor betydning. I forvejen har lægerne svært ved at tolke patientens symptomer ved rusmiddelforgiftning, især da det er blevet almindeligt at indtage blandinger af vidt forskellige (og ofte modsat) virkende narkotika-typer.

Når forkerte svar afgives til pårørende, kan det få meget alvorlige, personlige og familiemæssige konsekvenser. Her er der tale om en 'utilsigtet hændelse', som skal registreres. Testresultater, både de valide og de fejlbehæftede data, vil muligvis fremover kunne ses af borgerne i den elektroniske journal på sundhedsportalen www.sundhed.dk. Der er dog endnu ikke enighed i regionerne om, hvorvidt laboratorieresultater skal være tilgængelige. En større åbenhed vil betyde, at patienter vil have bedre mulighed for at kigge sundhedssystemet i kortene og se, hvad der faktisk er rapporteret efter brug af misbrugsanalyser. Gennemskueligheden kan føre til en stigning af klager over sundhedsvæsenets skødeløse brug af 'hurtigtests' for narkotika.

Scenarium 3

I en sag ved Statsamtet om samvær med børn anvendes rutinemæssig testning af forældre for narkotiske stoffer. Den testede får ordineret lægemidlet Ritalin (methylphenidat). Da positive resultater for amfetamin dukker op i rapporterne, forsøges det at bortforklare disse resultater, idet der på www.medicin.dk står angivet, at 'methylphenidat kan inducere falske positive laborietests for amfetamin'. I årevis har denne myte også været kendt på behandlingsinstitutioner og blandt misbrugsbehandlere, der vælger at tro på, at laboratoriets positive amfetamin eller egne positive 'hurtigtests' skyldes medicinsk behandling for ADHD.

Scenarium 3 drejer sig om misinformationer, mytedannelser og vandrehistorier, som forårsager fejltolkninger og måske ligefrem kan snige sig helt ind i retsvæsenet og påvirke vigtige domsafsigelser. I det konkrete tilfælde har lægemiddelindustriens ukritiske anvendelse af litteratursøgning ført til en generel og meget udbredt misforståelse, idet det hævdes, at stoffet methylphenidat, som anvendes i ADHD-behandling (Ritalin, Concerta) 'kan inducere en falsk positiv laboratorietest for amfetamin, især ved immunassay-screenings-test'. Dette forværres ved, at methylphenidat ofte beskrives som 'amfetamin-lignende' stof, idet man her forveksler lighed i kemisk struktur med farmaceutisk virkemåde.

Det påstås hermed, at ADHD-patienter i behandling med methylphenidat kan blive positive i immunkemiske amfetaminscreeninger. Det er dog fuldstændig ukendt for laboratorierne, og hvis det virkelig var tilfældet, ville fænomenet have store konsekvenser for alle de situationer, hvor man ikke bekræfter de positive screeningsresultater for amfetamin med en sikker metode. På Sygehus Vendsyssel har vi taget initiativ til: (1) at kontakte www.medicin.dk, der har fjernet sætningen for produkterne; (2) beskrevet problematikken og fået bekræftet vore standpunkter i den videnskabelige litteratur⁶. Hvorvidt lægemiddelindustrien vælger at opdatere deres produktresumé er meget usikkert, da det drejer sig om global registreringsdokumentation, som er svær og ressourcekrævende at ændre.

I scenarium 3 medfører en sejlivet myte, at ADHD-patienter kan misbruge amfetamin og samtidig (med lægemiddelindustriens hjælp) bortforklare positive laboratorieanalyser for samme stof! Fejltolkninger kan hermed få alvorlige konsekvenser for den testede, der kan maskere og skjule sit misbrug.

Scenarium 4

For at opfylde rationaliserings- og sparekrav indfører et hospitalslaboratorium 'hurtigtets' for narkotika. Det købte produkt anvendes bredt i Danmark, men tester for det kraftigt hallucinogerende stof phencyclidin (PCP), der er så godt som utilgængeligt på gadeplan. Endvidere 'krydsreagerer' PCP-testen med andre lægemidler, bl.a. et antidepressivum (Venlafaxin), og med tiden rapporterer laboratoriet et antal af disse 'falsk positive' uden verifikation af resultatet. Rundt omkring i landet har behandlingsinstitutioner og bosteder samme problem, når de anvender samme 'hurtigtet'. Visse kliniske afdelinger ved landets sygehuse er også involverede i 'falske positive' PCP-analyser, hvilket i ét tilfælde fører til en politianmeldelse.

Scenarium 4 skyldes, at leverandører af 'hurtigtets' ikke er opmærksomme på, at stoffet phencyclidin (PCP) er yderst sjældent forekommende i Danmark.⁷ De markedsførte produkter er sandsynligvis produceret i USA, hvor man har tradition for PCP-testning i snævre geografiske områder. Krydsreaktioner med lægemidlet Venlafaxin (antidepressivum) bevirker imidlertid et højt antal 'falske positive'. Det er bemærkelsesværdigt og uforståeligt, at disse analyseresultater aldrig er forsøgt verificeret i Danmark. PCP er et meget stærkt hallucinogerende stof (som LSD). Faktisk har

det så kraftig virkning, at misbrugerne foretrækker, at det ikke bliver iblandet f.eks. Ecstasy-tabletter. Ville man ikke have bemærket kliniske symptomer for hallucinogen-misbrug for de patienter, man testede 'falsk positive'? Skulle man ikke have fulgt op på sagen, hvis psykisk syge og deprimerede (med ordineret Venlafaxin, og derfor testede positive) misbrugte stærke hallucinogener (dobbeltdiagnose patienter)? Det skal nævnes, at rutinemæssig LSD-testning indebærer samme problemer med almindelige lægemidler, som krydsreagerer. Listen over kendte krydsreaktioner fra forskellige fabrikater af LSD-screeninger er omfattende og inkluderer bl.a. lægemidlet lidokain, som findes i lokalbedøvende hudmidler i håndkøb (salver og plastre). Dette er en problematisk fejlkilde, idet skadestuer og intensivafdelinger også benytter lidokain-salve i forbindelse med anlæggelse af venekanyler eller katetre (urin-katetre påsmøres inden prøvetagning). Ved sidstnævnte praksis vil relativt høje lidokain-indhold kunne findes i urinprøven og give anledning til 'falsk positiv' LSD-testning med en immunkemisk screeningsmetode eller 'hurtigtest'.

Det er en god forretning at markedsføre og sælge 'hurtigtets', og starten på brugerbetaling ved hospitalslaboratorier efter regionernes dannelse i 2007 har åbnet for et nyt, kommercielt marked. Derfor kan man heller ikke forvente, at konsulenter fra denne branche oplyser om alle potentielle fejlkilder ved deres produkter. Ansvar for brugen må placeres på den institution, som vælger at benytte testene.

Scenarium 5

En institution tester en patient for cannabis-misbrug med 'hurtigtest', og resultatet er positivt i 3 uger. Patienten henleder behandleren på det 'faktum', at prøverne 'altid er positive i mindst 1 måned efter ophør' (se selv på internettet). En anden påstår, at et positivt testresultat skyldes passiv rygning. En tredje person bliver testet negativ i en cannabis-test, men er igen positiv 2 dage efter. Personen benægter at have genoptaget misbruget. Behandleren tvivler på alle udsagn, men mangler dokumentation til fortolkning af de gentagne positive resultater og passiv rygningens betydning samt den 'uforklarlige' positive testning efter et negativt resultat.

Scenarium 5 er en problemstilling, som flittigt diskuteres i den videnskabelige litteratur om cannabis-misbrug. Det psykoaktive stof tetrahydrocannabinol (THC) nedbrydes i kroppen til en specifik metabolit med forkortelsen THC-COOH.⁸ Ved kronisk misbrug vil der ske en ophobning af stoffet i fedtvævet, som igen kan frigives langsomt til blodet og udskilles i urinprøver efter misbrugets ophør. Det medfører store individuelle forskelle i påvisningstider for cannabis, men langt de fleste prøver vil blive negative inden for 14 dage ved brug af 'cut-off' på 50 ng/ml. Der vil dog være få individer med positive prøveresultater over længere tid. Det har forårsaget myter om udskillestider på måneder, som er blevet meget svære at slippe af med, og som kan benyttes til at bortforklare analyseresultater.

På Sygehus Vendsyssel har vi haft megen fordel af at creatinin-korrigerede (normalisere) kvantitative urinanalyser for THC-COOH. Ved at anvende urinens creatinin-indhold til korrektion af

urinprøvens fortyndingsgrad fås et resultat, hvor variationer i væskeindtagelse ikke har indflydelse. Fra gentagne analyseresultater med 3-4 dages mellemrum kan man konstruere en 'udskillelseskurve' og fra forløbet konkludere, om personen er abstinerende eller har genoptaget rygningen. Kurveforløbet er ikke lineært, men en hyperbel (se figur 1). Vi tilbyder rekvirenter hjælp til fortolkning og får herved udbytte i form af styrket faglig indsigt i de få særtilfælde med lange udskillelsetider.

Det er sket enkelte gange, at urinprøven er så tynd, at prøven screenes negativ, og THC-COOH-indholdet derfor ikke måles. Ved næste prøvetagning kan prøven igen være positiv. Det er ganske ligetil at forklare ud fra urinens meget varierende fortyndingsgrad og betyder ikke, at personen pludselig er begyndt at ryge cannabis igen. Det optimale er derfor, at man følger en patient med kvantitative målinger. Genoptaget rygning viser sig ved en markant stigning (> 50%) i den creatinin-korrigerede THC-COOH-værdi.

Visse firmaer markedsfører 'hurtigtests' med forskellige 'cut-off' værdier (100, 200, 300 ng/ml eller højere) for at kunne skelne mellem abstinens og genoptaget misbrug. Det er indtil videre ikke dokumenteret, og jeg vil stille mig stærkt tvivlende over for brugen af systemet, idet urinens fortyndingsgrad er helt altafgørende. Uden en nøjagtig laboratoriebestemmelse af U-creatinin og THC-COOH, kan man ikke gennemføre en meningsfyldt bestemmelse, da man kun arbejder i grove niveauer (med flere krydsreagerende metabolitter) i en matrix, der ændrer sig undervejs.

Svaret på passiv rygning og urinanalyser for cannabis er enkelt: Der kan optages meget små mængder THC i kroppen ved ekstreme forhold (stor røgtæthed) eller 'passiv inhalering', men det er højst usandsynligt, at det kan medføre positiv urintestning ved 'cut-off' på 50 ng/ml.⁹

Hvad skal der til?

Misbrugsanalyser er ikke mere fejlbehæftede end andre laboratorieundersøgelser, men typen af fejl afslører, at rammerne for testningen er for løse. Sundhedsstyrelsen må stille krav til udførelsen af arbejdspladstestninger. Ellers vil det uundgåeligt ende med retssager, hvor man har anvendt utilstrækkelige metoder i blinde. Flere af vore nabolande har fuldt styr på tingene, og det er en gåde, hvorfor vi i Danmark er så langt bagefter. Måske skyldes det vores traditionelle frisindethed omkring stofmisbrug, herunder også alkoholisme, men i dette tilfælde vil en manglende stillingtagen og konfliktsky holdning fra myndighedernes side forværre situationen. De løse rammer for misbrugstestning forårsager øget risiko for patientsikkerheden. Et muligt scenarium er, at udenlandske laboratorier overtager opgaverne, som det er set for doping-analyser og visse miljøanalyser. Det mener jeg ikke, vi kan være tjent med.

Problemet med 'post-analytiske' fejl i tolkning af analyseresultater kan løses via oplysning og uddannelse for de personalegrupper, der er fagligt og organisatorisk involveret i narkotika-analyser. Det er bekymrende, hvis ikke testresultater bliver vurderet af lægefaglige eller andre specialister i situationer, hvor resultatet får alvorlig konsekvens i form af udelukkelse fra behandling, botilbud, skole, uddannelse, forældreret, børnesamvær eller udgang fra fængsler.

I takt med implementeringen af kvalitetsstyring og akkreditering i det offentlige må man kunne sikre, at kun personer med kompetence i misbrugstestning får ansvar for prøvetagning, rekvirering og tolkning af analyse - herunder også kvalificeret brug af 'hurtigtests', hvis man fortsat vælger at anvende disse. I hospitalssektoren kunne man forestille sig et koncept, hvor de vagthavende læger blev 'tvunget' til elektronisk kvittering for læsning og forståelse af analyseresultater. Forslag om et sådant system vil helt sikkert skabe en følelsesladet debat, men det kunne sikre rekvirering af relevante analyser, og at svar når frem til rette vedkommende.

FORFATTER

TORBEN BREINDAHL

HOSPITALSKEMIKER, CAND.SCIENT.

KLINISK BIOKEMISK AFD., SYGEHUS VENDSYSSEL

NOTER

¹ Utilsigtede hændelser (UTH) registreres på <http://www.dpsd.dk>

² Anya Pierce: Regulatory aspects of workplace drug testing in Europe. *Drug Testing and Analysis* 2012, 4, 62-65.

³ Torben Breindahl: Løse rammer for narkotikatestning er et problem. *Pharma*. 2009, 36-37.
Torben Breindahl: Undersøgelser for rusmidler på arbejdspladser og i samfundet. *DSKB Nyt*, 4/2009.

⁴ Biomarkøren fosfatidylethanol (PEth) er et unormalt fosfolipid, der kun dannes i kroppen, når ethanol er til stede. Koncentrationen af PEth i blod benyttes som markør for tidligere alkohol-indtagelse. Analysen anvendes rutinemæssigt i Sverige.

⁵ Der findes en EU-retningslinie for arbejdspladstestning, udarbejdet i 2001 af European Workplace Drug Testing Society (EWDTS). Se <http://www.ewdts.org/guidelines/EWDTSGuidelines.pdf>

⁶ Torben Breindahl & Peter Hindersson: Methylphenidate is not mistaken for amphetamine in drug of abuse testing. *Journal of Analytical Toxicology* (accepted manuscript).

⁷ Peter Hindersson & Torben Breindahl: Giver det mening at teste for englestøv? *Ugeskrift for Læger* 2011, 173(19), 1379.

⁸ THC-COOH er forkortelse for stoffet 11-nor- Δ^9 -tetrahydrocannabinol-9-carboxylsyre, der er det vigtigste nedbrydningsprodukt (med største koncentration) i urin.

⁹ Her findes en del videnskabelig litteratur, og man udfordres til at definere passiv inhalering i forhold til aktiv inhalering. I en nyere oversigtsartikel fastholdes, at positive cannabis-testresultater med konventionelle rapporteringsgrænser må tolkes som udtryk for aktiv rygning. Andreas A. Westin, Lars Størdal: Passiv røyking av cannabis - hva skal vi tro? *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2009, 129, 109-13.