

Dekker rusmiddeltester i urin de aktuelle misbruksstoffene?

Sammendrag

Bakgrunn. I Norge blir det hvert år analysert hundretusener av urinprøver for å påvise inntak av rusmidler og legemidler med ruspotensial. Ved Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olavs hospital analyseres årlig rundt 60 000 urinprøver for rusmidler og legemidler med ruspotensial. Vi ønsket å finne ut om vårt standard analysepanel avdekker de fleste.

Materiale og metode. Alle urinprøver mottatt i vår avdeling en fast ukedag i fem påfølgende uker sommeren 2009 ble analysert på ti substanser som ikke omfattes av standardpanelet. I tillegg sendte fire andre laboratorier 250 urinprøver hver til oss, og disse ble også analysert på de samme ti substansene.

Resultater. Totalt ble 1 854 urinprøver analysert. I 123 prøver (6,6 %) ble det funnet stoffer som ikke kunne påvises med standardpanelet: Pregabalin ble funnet i 83 prøver (4,5 %), metylfenidat i 33 (1,8 %), tramadol i fire (0,2 %) og lorazepam i én prøve (0,05 %). Av andelen prøver som inneholdt rusmidler som ikke ble fanget opp med standardpanelet, var 20,8 % fra Bergen, 9,8 % fra Kristiansand, 8,0 % fra Tromsø, 2,8 % fra Oslo og 2,3 % fra Trondheim.

Fortolkning. Studien tyder på at vanlige standardanalyser for rusmidler dekker inntak av de fleste aktuelle stoffer. Laboratorier som utfører misbruksdiagnostikk i urin bør ha metoder som kan påvise pregabalin og metylfenidat i tillegg til eller inkludert i standardpanelet.

> Se også side 560

Roar Dyrkorn

roar.dyrkorn@legemidler.no
Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital
7006 Trondheim

Arne Reimers

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital
og
Institutt for nevromedisin
Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Ludvig Johannessen

Laboratoriemedisinsk klinikk
St. Olavs hospital

Olav Spigset

Avdeling for klinisk farmakologi
St. Olavs hospital
og
Institutt for laboratoriemedisin,
barne- og kvinnesykdommer
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

På landsbasis blir det hvert år analysert hundretusener av urinprøver for å påvise inntak av rusmidler og legemidler med ruspotensial. Hovedandelen av disse prøvene kommer fra sentre for legemiddelassistert rehabilitering (LAR). Prøvene tas da for å kontrollere at disse brukerne ikke inntar annet enn forskrevet medisin, som i all hovedsak er metadon eller buprenorfin. Et mindre antall prøver kommer fra individer i behandlingsopplegg utenfor legemiddelassistert rehabilitering.

Statistikk fra Kripos, som også inkluderer beslag gjort av tollvesenet, viser at regnet i antall brukerdoser er beslagene i Norge størst for cannabis, amfetamin/metamfetamin, benzodiazepiner, heroin og andre opiater (1). Dette mønsteret har vært stabilt de seneste årene. Data fra Statens institutt for rusmiddel-forskning og Folkehelseinstituttet bekrefter at det særlig er disse stoffgruppene som misbrukes (2). Hvilke andre substanser som misbrukes, endrer seg i større grad over tid både ut fra hva som er tilgjengelig og ut fra brukernes egne erfaringer med de ulike substansene. Misbrukerne er erfaringsmessig raskt ute med å prøve ut nye substanser som introduseres både på det legale og det illegale markedet. Noen ganger kan nye legemidler ha et misbrukspotensial selv om det ikke er åpenbart ut fra indikasjonen for bruk, slik som for pregabalin (3). Andre ganger kan det dreie seg om legemidler som har et klart misbrukspotensial, men som ikke er registrert i Norge. Et eksempel på dette er benzodiazep-

inet fenazepam (4), der et stort parti ble beslaglagt i Nord-Trøndelag i 2008 (5). Til sist kan det være legemidler som har vært på markedet en stund, men der man er usikker på hvor stort ruspotensialet er og i hvor stor grad midlene er tilgjengelig på det illegale markedet. Noen eksempler på slike midler er metylfenidat (6), ketamin (7) og zolpidem (8).

For å gjøre rekvireringen så enkel og effektiv som mulig, har vår avdeling definert et standardpanel av analyser som skal dekke det aller meste av rusmiddelbruken (tab 1). Dette standardpanelet er i all hovedsak likt for alle større laboratorier som utfører rusmiddelanalyser i Norge. Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olavs hospital analyserer årlig rundt 60 000 urinprøver for å påvise eventuelt inntak av rusmidler og legemidler med ruspotensial. For å vurdere om det nåværende standard analysepanelet for påvisning av rusmidler i urin er adekvat sett i forhold til aktuelt misbruksmønster, har vi gjennomført en studie der et større antall urinprøver er blitt analysert for ti utvalgte substanser i tillegg til standardpanelet. Sju av de ti substansene er med i vår avdelings standard utvidede panel som rekvirentene kan velge dersom de har mistanke om sidemisbruk som standardpanelet ikke fanger opp. Ut fra den siste tids erfaringer om sidemisbruk la vi også til substansene fenazepam, lorazepam og pregabalin i forbindelse med denne studien.

Materiale og metode

Alle urinprøver mottatt i vår avdeling en bestemt ukedag i fem påfølgende uker i mai/juni 2009, ble anonymisert og analysert med standard analysepanel (tab 1) pluss ytterligere ti substanser (tab 2). I tillegg inviterte vi fire andre laboratorier til å sende oss anonyme urinprøver fra de samme datoene.

Hovedbudskap

- Større laboratoriers standardanalyser for rusmidler i urin dekker inntak av de fleste aktuelle misbruksstoffer
- Pregabalin (Lyrica) og metylfenidat (Ritalin, Concerta) var de stoffene som forekom hyppigst i tillegg
- Ved negativ screening og fortsatt mistanke om misbruk bør man kontakte det aktuelle laboratoriet for dialog om muligheter for tilleggsanalyser

Disse prøvene ble analysert på de samme ti substansene (tab 2). De fire laboratoriene var Først Medisinsk Laboratorium i Oslo samt laboratoriene ved Sørlandet sykehus i Kristiansand, Haukeland universitetssykehus og Universitetssykehuset Nord-Norge. Fra hvert laboratorium ba vi om 50 tilfeldig utvalgte prøver fra hver av de fem aktuelle datoene, i alt 250 prøver. Vi mottok dette fra alle, bortsett fra Sørlandet sykehus, som sendte 246 prøver.

De ti substansene (tab 2) ble valgt ut fra vår erfaring med hva rekvirentene oftest mistenker kan være inntatt når det ikke blir positivt testresultat med standardpanelet, samt ut fra hva som påvises i beslag fra tollvesen og politi og hva som omtales i mediene og i vitenskapelig litteratur på området (1–8). I tillegg dekket analysene en del legemidler klassifisert i reseptgruppe A og B der man har vært usikker på hvor stor lekkasjen til det illegale markedet har vært. Alle prøver ble oppbevart ved -20°C inntil de ble analysert. Substansene ble påvist med væskekrromatografi med massespektrometri (LC-MS), med metoder som er beskrevet tidligere (9).

For prøver som var sendt direkte til vårt laboratorium, ble informasjon om eventuelle funn ved standardanalysen samt informasjon om forskrevne legemidler med ruspotensial beholdt etter anonymiseringen. All annen informasjon (navn, personnummer, alder, kjønn m.v.) ble slettet. For prøver fra de andre laboratoriene var ingen informasjon tilgjengelig, heller ikke om eventuelle funn av rusmidler ved deres standard analysepanel eller om eventuelt forskrevne legemidler. Siden alle prøver var anonyme, kunne ikke resultatene spores tilbake til enkeltpersoner, og rekvirentene fikk derfor ikke svar på annet enn de analysene som de opprinnelig hadde bestilt.

Studien ble lagt frem for Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskning i Midt-Norge, som vurderte den som kvalitetssikring/metodeutvikling og dermed ikke aktuell for videre behandling i komiteen. Personvernombudet har godkjent studien.

Resultater

Totalt antall urinprøver var 1 854. Av disse var 858 prøver sendt direkte til vårt laboratorium (tab 2), hvorav 500 kom fra Midt-Norge, mens de resterende 358 i all hovedsak kom fra Aust-Agder og Vestfold.

I 6,6% av prøvene ble det påvist rusmidler (tab 2) som ikke fanges opp av vårt standard analysepanel (tab 1). Disse var pregabalinn, metylfenidat, tramadol og lorazepam, med pregabalinn som den dominerende substansen. Den største andelen prøver som inneholdt rusmidler som ikke fanges opp med standardpanelet, kom fra Bergen (tab 2).

Av de 858 prøvene som ble sendt direkte til vårt laboratorium, ble det påvist en eller flere substanser utenom det som var angitt forskrevet i 279 tilfeller (32,5%) når vi ser standardanalysene og tilleggsanalysene un-

Tabell 1 Stoffer som inngår i standard analysepanel for rusmidler i urin ved Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital

Gruppe	Stoff ¹
Sentralstimulerende midler	Amfetamin, metamfetamin, kokain, 3,4-metylendioksymetamfetamin (MDMA; ecstasy)
Benzodiazepiner etc.	Alprazolam, diazepam, flunitrazepam, klonazepam, nitrazepam, oksazepam, zopiklon ²
Opioider	Kodein, morfin, heroin, etylmorfin, oksykodon ² , buprenorfin ² , metadon ²
Cannabis	Cannabis
Annet	Karisoprodol ² , fensyklidin (PCP; «englestøv»), etanol ²

¹ I mange tilfeller analyseres det også på metabolitter av disse stoffene
² Substans som inngår i vårt standard analysepanel, men som vanligvis ikke kan påvises med immunologisk analysemetodikk

der ett. I 138 av prøvene ble det påvist to eller flere substanser som ikke var forskrevet. Det høyeste antall ikke-forskrevne substanser påvist i en prøve, var seks (cannabis, morfin, amfetamin/metamfetamin, oksazepam, nitrazepam og flunitrazepam i tillegg til legalt forskrevet buprenorfin). I alt ble det påvist 609 slike avvik i prøvene (tab 3). Vanligst var funn av cannabis, oksazepam, metamfetamin og amfetamin. Av de ti stoffene som inngikk i tilleggsanalysen, ble det kun funnet pregabalinn og metylfenidat i disse prøvene. Ikke i noen av tilfellene var det angitt at pasienten fikk forskrevet disse legemidlene.

Diskusjon

Det viktigste funnet i denne studien er at vanlige standardanalyser for rusmidler dekker inntak av de langt fleste aktuelle stoffer. Hvis vi ser bort fra eventuelle falskt negative analyseresultater, tyder våre funn på at det aktuelle standardpanelet avslører godt over 90% av alt inntak av rusmidler og lege-

midler med ruspotensial. I bare 6,6% av prøvene ble det påvist substanser som ikke er inkludert i standardpanelet, med pregabalinn og metylfenidat som de vanligste stoffene. Bruk av rusgivende substanser som ikke var forskrevet av lege ble også i langt større grad fanget opp av standardpanelet enn av tilleggsanalysene. Dette viser at vårt standardpanel, og dermed også de standardmetodene som brukes ved de fleste andre større laboratorier her i landet, påviser inntak av de fleste rusmidler. På den annen side er det viktig at rekvirentene er klar over at det kan finnes andre substanser i prøven enn dem man analyserer på. Ved mistanke om inntak av rusmidler og negativ urintest, vil det derfor være nyttig med en dialog mellom rekvirent og analyselaboratorium med tanke på eventuelle tilleggsanalyser.

Vårt analyserepertoar tilsvarer i stor grad det som er kommersielt tilgjengelig, med immunologiske analyser, og som brukes ved de fleste andre laboratorier. I tillegg er det i vårt

Tabell 2 Misbruksstoffer som ble undersøkt i urinprøvene i tillegg til standard analysepanel og antall positive svar fordelt på stoff og hvor prøven kom fra

Stoff	Oslo ¹ (n = 250)	Kristiansand ² (n = 246)	Bergen ³ (n = 250)	Trondheim ⁴ (n = 858)	Tromsø ⁵ (n = 250)	Totalt (N = 1 854) (%)
Dekstropropoksyfen	0	0	0	0	0	0
Fenazepam	0	0	0	0	0	0
Fentanyl	0	0	0	0	0	0
Ketamin	0	0	0	0	0	0
Lorazepam	1	0	0	0	0	1 (0,05)
Metylfenidat	6	18	2	6	3	33 (1,8)
Petidin	0	0	0	0	0	0
Pregabalinn	0	6	49	14	14	83 (4,5)
Tramadol	0	0	1	0	3	4 (0,2)
Zolpidem	0	0	0	0	0	0
Antall positive prøver i alt (%)	7 (2,8)	24 (9,8)	52 (20,8)	20 (2,3)	20 (8,0)	123 (6,6)

¹ Først Medisinsk Laboratorium

² Avdeling for klinisk biokjemi, Sørlandet sykehus

³ Seksjon for klinisk farmakologi, Haukeland universitetssykehus

⁴ Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital

⁵ Fagområdet for klinisk farmakologi, Universitetssykehuset Nord-Norge

Tabell 3 Påviste stoffer som det ikke var angitt at vedkommende fikk forskrevet legalt i 858 urinprøver sendt direkte til Avdeling for klinisk farmakologi, St. Olavs hospital

Stoff	Antall prøver med positivt funn	Prosent
Cannabis	171	28,1
Oksazepam ¹	97	15,9
Metamfetamin	63	10,3
Amfetamin ²	61	10,0
Klonazepam	54	8,9
Nitrazepam	44	7,2
Morfin ³	27	4,4
Diazepam	20	3,3
Pregabalin	14	2,3
Efedrin	13	2,1
Flunitrazepam	10	1,6
Zopiklon	10	1,6
Kodein ⁴	9	1,5
Etanol	7	1,1
Metylfenidat	6	1,0
Alprazolam	2	0,3
Oksykodon	1	0,2

¹ Kan også være metabolitt av diazepam

² Kan også være metabolitt av metamfetamin

³ Kan også være metabolitt av heroin, kodein og etylmorfin

⁴ Kan også være forurensning i heroin

standardpanel inkludert noen substanser som vanligvis ikke kan påvises ved metodene brukt ved de fleste andre laboratorier, som karisoprodol, zopiklon og oksykodon. Hvis rekvirenten har mistanke om inntak av substanser som ikke omfattes av standardpanelet, kan det rekvireres tilleggsanalyse på en gruppe andre legemidler (tab 2) og av enkeltstoffer som gammahydroksybutyrat (GHB), lysergisyredietylamid (LSD), katinon (khat), psilocybin (fleinsopp), fenobarbital med flere.

Ved mange mindre avdelinger og institusjoner blir det brukt hurtigtester for å få et raskt svar på om det er inntatt rusmidler eller ikke. Langt fra alle rusmidler som inngår i standardpanelet vil gi utslag på en hurtigtest, og det er også en risiko for falskt negative resultater. Hurtigtestene kan også noen ganger gi falskt positive resultater (9). Derfor vil slike tester være mindre pålitelige når det gjelder å fange opp inntak av rusmidler (9, 10).

I denne studien har vi ikke analysert for alle tenkelige misbruksstoffer, og det er derfor mulig at noen har inntatt rusmidler som vi ikke har testet for. Vi mener imidlertid at de ti substansene som vi inkluderte (tab 2) er de mest sentrale (1–8). For eksempel er inntak av fleinsopp kun aktuelt om høsten, midler som GHB og khat brukes gjerne i andre kretser enn de vi vanligvis får prøver fra, og LSD brukes trolig i svært liten utstrekning i Norge. På den annen side kan

det være viktig og riktig å inkludere disse stoffene når rusmiddeltesting skal utføres i andre grupper enn dem som tradisjonelt testes. Ideelt sett burde man ha detaljert kunnskap om rusmiddelbrukens epidemiologi i de populasjonene man tester.

Vi hadde ikke opplysninger fra andre laboratorier enn vårt eget om hvilke legemidler pasientene hadde fått forskrevet legalt. Vi kan derfor ikke utelukke at flere funn av metylfenidat i prøver fra Kristiansand og flere funn av pregabalin i prøver fra Bergen kan skyldes legal forskrivning. Data fra reseptregisteret (11) viser at pregabalin forskrives noe oftere i Helse Vest enn i øvrige helseregioner, mens metylfenidat forskrives hyppigere i Vest-Agder enn landsgjennomsnittet. Likevel er trolig ikke disse forskjellene så store at de alene kan forklare de regionale variasjonene i vårt materiale. Dessuten forskrives metylfenidat enda oftere i Aust-Agder enn i Vest-Agder, og prøver herfra ble sendt direkte til vårt laboratorium slik at vi hadde oversikt over legal forskrivning. Alt i alt kan dette bety at illegalt inntak av midler som pregabalin og metylfenidat forekommer i større grad i visse områder enn i andre (tab 2). Det er ikke overraskende at slike forskjeller eksisterer, både fordi det kan være varierende grad av lekkasje av legalt forskrevne midler til det illegale miljøet fra sted til sted, og fordi etablerte illegale distribusjonskanaler i stor grad bestemmer hvor slike midler tar veien. Det er både av juridiske og analytiske grunner viktig at det alltid blir oppgitt hvilke legemidler som er legalt forskrevet når man rekvirerer rusmiddelanalyser.

Studier som den foreliggende synes ikke bare å være et egnet redskap til evaluering av hvilke stoffer som bør inngå i et standardpanel for testing av rusmidler i urin, men kan også gi nyttig informasjon om aktuelle trender i rusmiddel miljøet, inklusive regionale forskjeller. Misbrukslandskapet kan endre seg over tid, og rusmisbrukere bruker de substanser som er tilgjengelige til enhver tid. Laboratorier som utfører analyser av stoffer med misbrukspotensial bør derfor regelmessig vurdere om gjeldende standard analysepanel dekker de aktuelle misbruksstoffene.

Vi takker Georg Sager, Fagområdet for klinisk farmakologi, Laboratoriemedisin, Diagnostisk klinikk, Universitetssykehuset Nord-Norge, Bettina Riedel, Seksjon for klinisk farmakologi, Laboratorium for klinisk biokjemi, Haukeland universitetssykehus, Kristin Lilleholt, Avdeling for klinisk biokjemi, Sørlandet sykehus, Kristiansand, og Thor Hilberg, Først Medisinsk Laboratorium.

Oppgitte interessekonflikter: Forfatterne arbeider ved en avdeling som analyserer rusmiddelprøver.

Litteratur

1. Kripes. Tallmateriale fra Kripes 2008. www.politi.no/vedlegg/lokale_vedlegg/kripes/Vedlegg_85.pdf (7.6.2010).

2. Statens institutt for rusmiddelforskning. Rusmidler i Norge 2009. Oslo: SIRUS, 2010.
3. Chalabianloo F, Schjøtt J. Pregabalin og misbrukspotensial. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 186–7.
4. Steen J. Fenazepam – et benzodiazepin til besvær. Norsk narkotikapolitiforening. www.nnpf.no/default.asp?do=document&docid=96 (7.6.2010).
5. Solberg P. Gjorde storbeslag i gjødselkjeller. [www.aftenposten.no/nyheter/iriks/article3038679.ece#xtor%3DRSS-3\(7.6.2010\)](http://www.aftenposten.no/nyheter/iriks/article3038679.ece#xtor%3DRSS-3(7.6.2010)).
6. DeSantis AD, Webb EM, Noar SM. Illicit use of prescription ADHD medications on a college campus: a multimethodological approach. J Am Coll Health 2008; 57: 315–24.
7. Øye I. Ketamin – medienes nye motedop? Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 1464–6.
8. Mellingsæter T, Bramness JG, Slørødal L. Er z-hypnotika bedre og tryggere sovemidler enn benzodiazepiner? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2954–6.
9. Bagøien G, Morken G, Zahlsen K et al. Evaluation of a urine on-site drugs of abuse screening test in patients admitted to a psychiatric emergency unit. J Clin Psychopharmacol 2009; 29: 248–54.
10. Espnes KA, Spigset O, Delaveris GJM et al. Bruk av hurtigtester for rusmidler i urin. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2257–60.
11. Folkehelseinstituttet. Reseptregisteret. www.reseptregisteret.no (7.6.2010).

Mottatt 18.3. 2010, første revisjon innsendt 17.6. 2010, godkjent 28.10. 2010. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.