

ETZ
ZIEKENHUISAPOTHEEK
KLINISCH FARMACEUTISCH
LABORATORIUM

Dutch Laboratory on Drugs and Doping (DLDD)

M.A. ter Laak, ziekenhuisapotheker
H. van de Louw, teamleider

DLDD

Informatiepakket

Telefoon

013-221 56 62

E-mail

dldd@etz.nl

Internet

www.etz.nl

Correspondentie

Postbus 90151
5000 LC Tilburg



ETZ Elisabeth
Hilvarenbeekseweg 60
5022 GC Tilburg

ETZ TweeSteden
Dr. Deelenlaan 5
5042 AD Tilburg

ETZ Waalwijk
Kasteellaan 2
5141 BM Waalwijk

Geachte DLDD klant,

Voor u ligt het informatiepakket van het DLDD (Dutch Laboratory on Drugs and Doping). Hierin treft u informatie aan met betrekking tot de controle van drugs in urine zoals die door ons laboratorium wordt uitgevoerd, onder accreditatie van de RvA ISO 15189:2012.

De urinecontroles worden geanalyseerd in het klinisch farmaceutisch laboratorium van de Ziekenhuisapotheek, gevestigd in het ETZ (Elisabeth-TweeSteden ziekenhuis) locatie TweeSteden Tilburg.

Een urinecontrole bestaat in eerste instantie uit een screeningsonderzoek op aanwezigheid van de volgende drugs:

- Amfetaminen (inclusief XTC-achtigen)
- Benzodiazepinen
- Cannabis
- Cocaïne
- ETG (ethylglucuronide, een metaboliet van ethanol)
- EDDP (metaboliet van methadon)
- Opioïden

Begrippenlijst dopingcontrole

Binnen het DLDD worden de volgende begrippen gehanteerd:

Screening

Dit is het allereerste onderzoek op de urine middels immunoassay techniek. Hierbij wordt de urine (*monster A*) gescreend met behulp van antilichamen op de aanwezigheid van (een groep van) drugs en/of hun afbraakproducten. Als de gemeten waarde boven een bepaalde grens komt (afkapwaarde, ook wel cut-off genoemd), spreken we van een positieve uitslag.

Herhalingsonderzoek

Dit is een onderzoek op dezelfde urine door hetzelfde laboratorium: hiervoor wordt op uw verzoek dezelfde urine (*monster A*), nogmaals geanalyseerd door middel van screening.

Contra-expertise

Er wordt van een contra-expertise gesproken wanneer de analyse nogmaals wordt uitgevoerd op dezelfde urine, maar dan op het *B-monster*. Een contra-expertise wordt uitgevoerd door een ander laboratorium maar met dezelfde meettechniek (immunoassay) als gebruikt bij het screenings onderzoek.

Bevestigingsonderzoek

Een bevestigingsonderzoek wordt uitgevoerd met een andere juridisch rechtsgeldige methode op LCMS (vloeistofchromatografie massaspectrometrie). De analyse wordt uitgevoerd op het *A-monster*.

Welke analyses worden uitgevoerd door het DLDD

De onderstaande testen worden door DLDD zelf uitgevoerd:

Screening:	amfetamine, benzodiazepinen, cannabis, cocaïne, etg, methadon, opiaten.
Bevestigingsonderzoek:	ghb

De onderstaande testen worden extern bepaald (uitslag mogelijk later bekend):

Screening:	ketamine, methylfenidaat, NPS (nieuwe psychoactieve stoffen)
Bevestigingsonderzoek:	amfetamine, benzodiazepinen, cannabis, cocaïne, etg, methadon, opiaten.

De prijs voor elke test is afhankelijk van de gebruikte techniek en de hoeveelheid monsters dat wordt ingezonden. Voor actuele prijzen kunt u contact opnemen met DLDD.

Doorlooptijden aangevraagde testen

Uitslagen van screeningsonderzoek, uitgevoerd door DLDD, zijn doorgaans bekend op de dag van ontvangst van het urinemonster. GHB bevestigingsonderzoek wordt 1 keer per week uitgevoerd, waardoor de doorlooptijd maximaal 1 week is.

Uitslagen van onderzoeken uitgevoerd door een extern laboratorium zullen na circa twee weken bekend zijn.

Drugsscreening

Wat wordt er verstaan onder screening?

Het doel van screenen van de urine is om gebruik van geneesmiddelen of drugs te onderzoeken. Immunoassay is een doeltreffende en voordelige manier om te screenen, waarbij het onderscheid maken tussen aanwezigheid (positief) van afwezigheid (negatief) voorop staat. Door te screenen is snel na te gaan welke monsters opgevolgd moeten worden en welke niet.

Indien er discussie ontstaat over de uitslag kan er eventueel (naast herhalingsonderzoek en contra-expertise) een specifiekere bepalingsmethode ingezet worden. Het doel van een dergelijk bevestigingsonderzoek is om de positieve uitslag daadwerkelijk vast te stellen en te onderzoeken om welke specifieke stof het gaat. Screening moet beschouwd worden als de eerste stap.

Wat is immunoassay?

Tijdens een immunoassay analyse wordt op een biochemische wijze een component (bijvoorbeeld cocaïne) gekoppeld aan een antilichaam. Nadat de reactie volledig is, wordt gekeken hoeveel stof gebonden is door het antilichaam. Door dit te vergelijken met standaarden kan berekend worden hoeveel van een bepaalde stof in de urine aanwezig is. Deze test is niet exact (semi-kwantitatief), waardoor we de uitslag als positief of negatief rapporteren.

Voor een uitgebreidere uitleg verwijzen wij u naar [onze DLDD website](#) en de [NVKFAZ website](#) (De Nederlandse Vereniging van Klinisch-Farmaceutisch Analisten in Ziekenhuisapotheken), Immunoassay deel I t/m V.

Wat betekent semi-kwantitatief?

Uitslagen geven een indruk van de concentratie van een stof, maar deze concentratie is niet exact te berekenen. Er kunnen bijvoorbeeld opiaten aangetoond worden (positieve uitslag), maar de exacte hoeveelheid en welk opiaat (er zijn meerdere opiaten waarop een immunoassay test positief kan reageren) kan niet bepaald worden. Na een screening wel duidelijk is of een opiaat aanwezig is (verschil tussen positief en negatief). Voor het vaststellen van de identiteit van een opiaat is een bevestigingsonderzoek noodzakelijk.

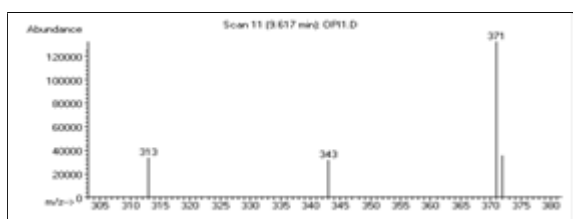
Bevestigingsonderzoek

Wat wordt verstaan onder bevestigingsonderzoek?

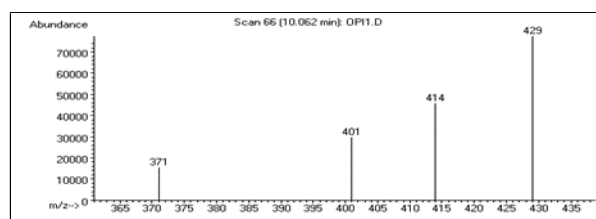
Een bevestigingsonderzoek is erop gericht om de identiteit en hoeveelheid van een bepaalde stof te bepalen. Dit onderzoek gebeurt veelal met behulp van LCMS.

Wat is LCMS?

Met behulp van vloeistofchromatografie (LC) worden aanwezige componenten in de urine van elkaar gescheiden. De detectie van deze componenten vindt plaats door middel van massaspectrometrie (MS). Bij massaspectrometrie worden componenten met elektronen gebombardeerd, waardoor de componenten uiteenvallen in verschillende brokstukken. Deze brokstukken leveren een voor de component zeer specifiek massaspectrum op (als een soort vingerafdruk, zie figuur 1 en 2). Aan de specificiteit van het massaspectrum leent de LCMS methode zijn juridische rechtsgeldigheid.



figuur 1: massaspectrum codeïne



figuur 2: massaspectrum morfine



In tegenstelling tot een screening wordt bij een bevestigingsonderzoek geen afkapwaarde gehanteerd maar een bepalingsgrens. De bepalingsgrens wordt vastgelegd bij de validatie van de analyse-methode. Boven de bepalingsgrens kan met zekerheid gezegd worden dat de betreffende component aanwezig is en kan de concentratie betrouwbaar berekend worden.

De 'chain of custody'

Inleiding

In de chain of custody wordt het gehele traject van registratie tot aan rapportage van de uitslag beschreven. De instelling is zelf verantwoordelijk voor het beschrijven en naleven van de procedures omtrent registratie, afname en verzending. DLDD is verantwoordelijk voor het beschrijven en naleven van de procedures omtrent ontvangen, analyseren en rapporteren.

DLDD is niet aansprakelijk voor juridische correspondentie of verslaggeving betreffende arbeidsconflicten in behandeling zijnde bij de klant. Tevens is DLDD of een extern laboratorium geen partij in gerechtelijke verklaringen of zittingen.

Registratie

Het aanvraagformulier dient volledig ingevuld te worden, zodat er geen misverstand kan bestaan over de herkomst van het urinemonster, het moment van afname en op welke drugs het urinemonster geanalyseerd dient te worden. In het kader van de wet van de privacy is het **niet toegestaan** om gegevens van meerdere cliënten op één aanvraagformulier te noteren. Voor een snellere analyse van het urinemonster is het belangrijk dat de achternaam en geboortedatum van de cliënt goed leesbaar genoteerd is op het aanvraagformulier.

Afname

- Afnameplaats

De instelling is zelf verantwoordelijk voor de manier waarop de afnameplaats is ingericht. Ons advies is om een rustige afnameplaats in te richten, waarbij goed zicht is op de handelingen. Zorg er ook voor dat de cliënt geen middelen in de buurt heeft om het urinemonster te manipuleren.

- Afnameprocedure

De instelling is zelf verantwoordelijk voor het opstellen van een afnameprocedure. Voor het afnemen van het urinemonster kan gebruik worden gemaakt van een vacutainer systeem (tegen geringe kosten), bestaande uit een vacutainer beker waarin de urine wordt verzameld en vacutainer buis met vaste dop welke op de beker geplaatst kan worden. De vacutainer buis vult zich automatisch met de opgevangen urine in de vacutainer beker. Het is aan de instelling zelf of er alleen een *A-monster* wordt afgenomen of een *A- en B-monster*. Als er geen *B-monster* wordt afgenomen is het niet mogelijk om een contra-expertise aan te vragen.

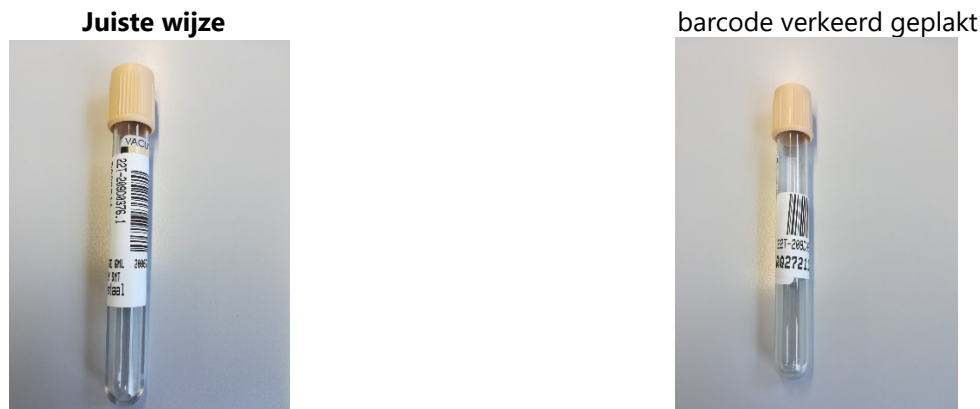
- Overbrengen van urinemonsters in verzendbuizen

Om een homogeen urinemonster te verkrijgen dient het urinemonster in de urinebeker goed gemengd te worden middels zwenken. Daarna kan het urinemonster worden overgebracht in een vacutainerbuis (in het geval van alleen een *A-monster*) of 2 vacutainer buizen (in het geval van een *A- en B-monster*).

- Identificatie van het urinemonster

Voor de identificatie van het urinemonster worden door de DLDD stickers geleverd met daarop een uniek barcodenummer. Ieder nummer wordt in drievoud geleverd, 1 voor het *A-monster*, 1 voor het *B-monster* en 1 voor op het aanvraagformulier. De buis of buizen worden hierna, indien gewenst, verzegeld met een verzegellabel.

De barcodesticker moet op een correcte manier op de buis geplakt worden, zodat het apparaat de barcode kan lezen (van boven naar beneden).



figuur 3: juiste en onjuiste manier van barcodesticker plakken

- Ondertekening door de cliënt

Het DLDD adviseert om de te testen persoon zijn handtekening te laten zetten in de betreffende ruimte op het aanvraagformulier als bevestiging dat de procedure correct is verlopen.

Verzending

Het urinemonster moet verzonden worden in een verzendetui welke geleverd wordt door DLDD. Hieronder wordt stap voor stap beschreven hoe u het urinemonster moet verzenden:

1. Plaats absorberend papier in de transportblist, met de zachte absorberende kant naar boven.
2. Plaats de monsterbuis of monsterbuizen en sluit de transportblist. **Geen plakband of verzegellabel gebruiken** om de transportblist af te sluiten. Transportblist sluit van zichzelf goed.
3. Verpak de transportblist in een vloeistofdichte safetybag en sluit deze met de plakstrip.
4. Stop de transportblist in de verzendetui samen met het aanvraagformulier en sluit de envelop door middel van de rits. Wanneer u twee transportblisters in één verzendetui wilt versturen plaats deze dan naast elkaar, hierdoor blijft de verzendetui als busstuk gelden.

Ontvangen

Bij ontvangst door DLDD wordt gecontroleerd of het aanvraagformulier juist is ingevuld en of het barcodenummer op de buis overeenkomt met het barcodenummer op het aanvraagformulier. Ook wordt gekeken naar de tijdsduur tussen afnamedatum en ontvangstdatum op het laboratorium.

Wanneer meer dan twee weken verstreken is tussen afname en ontvangst wordt het urinemonster niet meer in behandeling genomen. Dit is in verband met de stabiliteit van sommige drugs in de urine. De instelling wordt hiervan op de hoogte gesteld.

Analyseren

Urinemonsters worden op de dag van binnenkomst (werkdagen) geanalyseerd. Na analyse worden de urinemonsters nog een bepaalde tijd bewaard op het laboratorium voor eventueel verder onderzoek. Negatieve monsters worden 1 week bij -20 °C bewaard. Positieve monsters worden 1 maand bewaard bij -80 °C. Monsters waarop een vervolgonderzoek is uitgevoerd worden 3 maanden bewaard bij -80 °C.

Rapporteren

Het laboratorium streeft ernaar dat uitslagen van de screeningen op de dag van ontvangst gerapporteerd worden. Als de uitslag lager is dan de afkapwaarde dan wordt er negatief gerapporteerd, is de uitslag hoger dan de afkapwaarde dan wordt er positief gerapporteerd. Een uitzondering hierop zijn cannabis, kreatinine en pH.

Als de uitslag van cannabis lager is dan 40 ng/mL wordt er negatief gerapporteerd. Is de uitslag 40 ng/mL of hoger dan wordt er een getal gerapporteerd. Is de uitslag groter dan 200 ng/mL dan wordt er als uitslag >200 ng/mL gerapporteerd. De afkapwaarde van cannabis is 50 ng/mL, dit betekent dat cannabis positief is bij een uitslag vanaf 50 ng/mL. Er wordt een getal gerapporteerd, zodat de ratio cannabis/kreatinine berekend kan worden. Dit is nodig om na te gaan of er sprake is van bijgebruik of afbouw. Bij een contra-expertise van cannabis wordt geen getal gerapporteerd, waardoor vergelijking concentratie cannabis en bijgebruik of afbouw NIET mogelijk is. Er wordt alleen positief of negatief gerapporteerd.

De concentratie kreatinine wordt onder andere gebruikt ten behoeve van de interpretatie van de cannabisuitslagen. Ook is aan deze concentratie te zien of de urine mogelijk verdund is. Bij een afwijkende concentratie kreatinine wordt een opmerking in de rapportage weergegeven.

De pH wordt alleen gebruikt om het bewuste monster te controleren op falsificatie. Bij een afwijkende pH komt er een opmerking op de rapportage te staan.

Als de concentratie van GHB kleiner is dan de bepalingsgrens van 10 mg/L dan wordt er negatief gerapporteerd. Is de concentratie GHB in het urinemonster groter dan de bepalingsgrens dan wordt er positief gerapporteerd.

Tijdens de analyse wordt het urinemonster door de analist beoordeeld op geur en kleur. Als er hierbij een afwijking wordt geconstateerd dan wordt dit als opmerking toegevoegd aan de aanvraag.

Rapportage van uitslagen vindt plaats via e-mail of per post. Dit is afhankelijk van de instelling en de technische mogelijkheden.

Interpretatie van de uitslag

Hoe lang zijn drugs aantoonbaar?

De meeste drugs zijn na vier dagen niet meer aantoonbaar. Dit geldt bijvoorbeeld voor:

- Amfetaminen, inclusief XTC-achtigen
- Cocaïne
- Opioiden, inclusief heroïne, codeïne en morfine
- Ethylglucuronide
- EDDP

Een paar soorten zijn wel langer dan vier dagen aantoonbaar, zoals:

- Benzodiazepinen, afhankelijk van welke benzodiazepine 5 tot 20 dagen aantoonbaar
- Cannabis kan tot 6 weken na stoppen met gebruiken nog aantoonbaar zijn.

GHB is tot maximaal 12 uur na gebruik nog aantoonbaar. Wanneer er GHB wordt aangetoond is er dus altijd sprake van zeer recent gebruik.

De genoemde perioden zijn de meest gangbare termijnen. In sommige gevallen, bij langdurig gebruik en hoge doseringen kunnen stoffen langer aantoonbaar zijn.

Storende stoffen

Voor informatie over het interfereren van bepaalde stoffen en geneesmiddelen met de drugscreening kan het beste contact opgenomen worden met DLDD, aangezien daar specifieke kennis en de meest recente informatie beschikbaar is. Hiernaast kan de expertise en/of consultancy van een ziekenhuisapotheker ingeroepen worden tegen een vastgesteld uurtarief.

Naast vals positieve uitslagen, veroorzaakt door onder andere geneesmiddelen kunnen er ook vals negatieve uitslagen ontstaan. Vals negatieve uitslagen kunnen onder andere ontstaan door verdunning van de urine met bijvoorbeeld water of azijnzuur of door toevoeging van bijvoorbeeld chloortabletten aan de urine. Vals negatieve uitslagen kunnen ook ontstaan doordat in plaats van urine iets anders wordt ingeleverd (bijvoorbeeld appelsap of water met tabak). Wanneer iets anders dan urine wordt ingeleverd is dit te zien aan het resultaat van de kreatinine en de pH. Daarom wordt er bij iedere drugscreening kosteloos kreatinine en pH bepaald.

Kreatinine concentratie

Kreatinine is een stof die vrijkomt bij spieractiviteit. Kreatinine is een afvalproduct dat via de nieren in de urine wordt uitgescheiden. Kreatinine komt bij ieder mens in de urine voor. Het niet aanwezig zijn van kreatinine in een urinemonster is voor ons een aanwijzing dat er geen urine is ingeleverd. Bij een lage kreatinine concentratie in de urine is er mogelijk sprake van verdunde urine. De kreatinine concentratie is afhankelijk van de hoeveelheid vocht dat er is ingenomen.

Uit diverse onderzoeken is gebleken dat de uitscheiding van kreatinine vrijwel constant is, met een lichte verhoging bij de eerste ochtendurine. Omdat kreatinine een afvalproduct van de spieren is, is de concentratie in de urine onder andere afhankelijk van leeftijd, geslacht en lichaamsbouw. Zo kan het voorkomen dat urine van mensen met weinig spierweefsel een relatief lage kreatinine concentratie vertoont.

Cannabis uitslagen

Het resultaat van de kreatinine bepaling wordt tevens gebruikt bij de interpretatie van cannabis uitslagen. Met het resultaat van de kreatinine bepaling en de uitslag van de cannabis kan de ratio cannabis/kreatinine berekend worden.

Cannabis is een stof die lang in de urine aantoonbaar is. Nadat het gebruik gestopt is kan in de daarop volgende weken de concentratie cannabis variëren. In sommige gevallen is zelfs een stijging in cannabis concentratie waarneembaar zonder dat er van bijgebruik sprake is. De variatie in de cannabis concentratie wordt veelal veroorzaakt door variatie in vochtinname en daarmee de variatie in de geproduceerde hoeveelheid urine. Voor deze vochtinname kunnen we corrigeren door de kreatinine concentratie te meten. De cannabis/kreatinine ratio is een maat voor de afname/toename van de cannabis concentratie.

DLDD hanteert als criterium voor bijgebruik een toename van de cannabis/kreatinine ratio met 50% tussen de twee opeenvolgende urinecontroles, ongeacht het aantal dagen/uren dat tussen deze urinecontroles zit.

Een ander criterium wat wij hanteren is de halvering van de ratio binnen twee weken na de eerste urinecontrole. Deze halvering van ratio verschilt per persoon dit is afhankelijk van de hoeveelheid lichaamsvet. Cannabis wordt namelijk voor maximaal twee weken opgeslagen in het vetweefsel. Dit betekent dat wanneer er geen cannabis is bijgebruikt de cannabis/kreatinine ratio na twee weken gehalveerd zal zijn.

De pH is anders dan de vorige uitslag, is dat relevant?

Nee, de pH wordt alleen gebruikt om het bewuste monster te controleren op falsificatie. Er kan geen verband gelegd worden tussen verschillende monsters. Bij een pH < 4 of > 9 wordt de uitslag voorzien van de volgende tekst: "De pH van het materiaal is afwijkend van de fysiologische pH van de urine. De uitslag is onbetrouwbaar, graag nieuw materiaal insturen."

Bijlagen

1. Klachtenformulier
2. Bestelformulier





Klachtenformulier

In geval van klachten met betrekking tot onze dienstverlening verzoeken wij u deze hieronder te omschrijven en dit formulier aan ons te retourneren. Wij nemen dan zo snel mogelijk contact met u op om samen een oplossing te vinden.

Naam: _____

Functie: _____

Instelling: _____

Telefoon: _____

Datum: _____

Na invullen zenden aan:

ETZ TweeSteden ziekenhuis
DLDD/Laboratorium Apotheek
t.a.v. Dhr. H. van de Louw
Postbus 90107
5000 LA TILBURG



Gegevens aanvrager:

Instelling : _____

Afdeling : _____

t.a.v. : _____

Adres : _____

Plaats : _____

Artikel	Aantal
Barcodestickers inclusief aanvraagformulier drugscreening (per 50 stuks)	
Vacutainer urinebekers*	
Vacutainer buis*	
Verzegellabels (per 1000 stuks)	
Verzendetui inclusief blister (max. 15 enveloppen)	
Transportblister	
Absorberend papier	
Vloeistofdichte safetybags	

*) Neem voor actuele prijzen contact op met dldd@etz.nl of bel met 013-2215662.

Stuur dit ingevulde formulier naar dldd@etz.nl