

UPDATE: SCREENING DRUGS OF ABUSE IN URINE (EWDTS-RICHTLIJNEN)

1 INLEIDING

Ons laboratorium heeft ervoor gekozen om de richtlijnen van de **European Workplace Drug Testing Society (EWDTS)** te implementeren voor urineonderzoek naar drugs. Deze richtlijnen zijn ontwikkeld als Europese 'Best Practices' voor laboratoria die drugstesten uitvoeren en bieden een kwaliteitskader dat breed erkend wordt binnen Europa.

Door deze richtlijnen toe te passen, kunnen wij garanderen dat onze werkwijze voldoet aan internationaal erkende kwaliteitsnormen. Dit biedt u als arts de zekerheid dat u testresultaten ontvangt die gebaseerd zijn op goedgekeurde procedures, met aandacht voor zowel de analytische als ethische aspecten van het proces. In deze nieuwsbrief informeren we u naar de wijzigingen die met deze implementatie gepaard gaan.

2 EWDTS-RICHTLIJNEN

De **EWDTS-richtlijnen**, voor het eerst gepubliceerd in 2015 en geüpdatet in 2022 om in te spelen op de evoluties binnen het analytisch werkveld, wetgeving en kwaliteitsnormen, zijn specifiek ontworpen om ervoor te zorgen dat het volledige testproces – van monsterafname tot rapportage – op een gestandaardiseerde en betrouwbare manier verloopt. Ze leggen de nadruk op **nauwkeurigheid**, **juridische verdedigbaarheid** van resultaten, en het respecteren van de **integriteit van het monster** en de **waardigheid van de donor**.

De EWDTS-richtlijnen zijn specifiek van toepassing op het testen van **urine als analysematrix** in het kader van werkgerelateerde drugstesten. Ze bestrijken het volledige traject van **monsterafname**, **chain of custody**, **laboratoriumanalyse** (screening + bevestiging) tot en met de uiteindelijke **rapportage**.

2.1 LABORATORIUMONDERZOEK

EWDTS hanteert een **stapsgewijze benadering** waarbij eerst een screeningstest wordt uitgevoerd in urine, welke bij een positief resultaat gevolgd wordt door een confirmatietest.

1. Screeningstest:

Eerste analyse om na te gaan of er sprake is van een mogelijke aanwezigheid van drugs of drugmetabolieten.

- Bij **negatief resultaat** (onder cutoff-waarde): geen verdere analyse nodig.
- Bij **presumptief positief resultaat** (boven cutoff- waarde): bevestiging vereist.

2. Confirmatietest:

- Een **presumptief positief** resultaat zonder bevestiging kan vals-positief zijn en wordt enkel gerapporteerd met duidelijke vermelding dat bevestiging nodig is.
- Elk positief screeningsresultaat moet **geconfirmeerd** worden met een **chromatografische analysemethode** (UZ Leuven, LC-MS/MS).

Daarnaast vereist EWDTS dat de **validiteit van het urinemonster** wordt aangetoond met behulp van een **creatininebepaling**.

- Indien de creatinine concentratie in urine **>23 mg/dL** bedraagt, is het resultaat **betrouwbaar**.
- Een creatinine concentratie tussen de **6-23 mg/dL** wijst op een **sterk verdunde urine**. De resultaten dienen met enige voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd: **vals negatieve resultaten** zijn mogelijk.
- Indien de creatinine concentratie **lager** ligt **dan 6 mg/dL** is het staal te sterk verdund voor een betrouwbaar resultaat en is een **controlestaal noodzakelijk**.

3 SCREENING NAAR DRUGS OF ABUSE IN URINE (MCH)

In MCH voeren we zelf de **screeningstesten** uit voor **amfetamines, benzodiazepines, cannabinoïden, cocaïne, opiaten** en **methadon**.

Naar aanleiding van de implementatie van de EWDTS-richtlijnen worden sommige cutoff-waarden van onze screeningstesten bijgesteld, daarnaast zullen we de benzodiazepines nu dagelijks uitvoeren op onze chemie-analyzer Cobas c702 (voorheen immunologische test).

In onderstaande tabel staan de **in gebruik genomen EWDTS cutoff-waarden** voor een **positief screeningsresultaat in urine** vermeld.

Tabel 1. Cutoff concentratie van screeningstest in urine (ng/mL) volgens EWDTS

Drugs of Abuse	Cutoff (ng/mL)
Amfetamines	500
Benzodiazepines	200
Cannabinoïden	50
Cocaïne	150
Methadon	300
Opiaten	300

Nota: Elk positief resultaat wordt doorgestuurd naar het klinisch laboratorium van UZ Leuven voor confirmatie en beantwoord als verzonden voor aanvullend onderzoek.

Vanaf heden wordt de **creatinine concentratie standaard bepaald en gerapporteerd**. Bij sterk verdunde (creatinine 6-23 mg/dL) en onbetrouwbare (creatinine <6 mg/dL) resultaten wordt een commentaar toegevoegd op het rapport als de screeningstest negatief is (zie tabel 2).

Tabel 2. Commentaar validiteit urinestaal in functie van creatinine concentratie (mg/dL)

Creatinine urine (mg/dL)	Commentaar
> of = 23	Geen (betrouwbaar resultaat)
6 - 23	Sterk verdunde urine: resultaten onder voorbehoud (vals negatieve resultaten mogelijk)
< 6	Resultaten onbetrouwbaar: controlestaal noodzakelijk

Welke drugs kunnen worden aangetoond met onze screeningstest?

Het is belangrijk om te weten dat onze screeningstesten werken volgens het KIMS-principe (Kinetic Interaction of Microparticles in Solution). Bij een KIMS-test worden antilichamen gemengd met micropartikels die een drug-analoge stof dragen. Als er géén drug in het urinemonster zit, binden de antilichamen aan de deeltjes en veroorzaken ze agglutinatie (klontering), wat leidt tot een meetbaar signaal. Is er wél drug aanwezig, dan bindt die aan de antilichamen en verhindert die klontering, wat het signaal verlaagt. Elke test detecteert **één representatieve drug per klasse** (bijv. nordiazepam voor benzodiazepines), maar maakt gebruik van kruisreactiviteit: verwante stoffen binnen die klasse kunnen ook een positief resultaat geven. Dit houdt ook in dat niet elke drug even goed opgespoord kan worden. Vooral nieuwere drugs en semisynthetische analogen kunnen aanleiding geven tot vals-negatieve screeningsresultaten. Daarom wordt hieronder kort opgesomd welke DOA (niet) goed kunnen worden aangetoond (referentiedrug/metaboliet = vetgedrukt):

- 😊 Amfetamines: **d-metamfetamine**, MDMA (XTC of Ecstasy), PMA, PMMA, MDA, MDEA (Eve)
- 😊 Cannabinoïden: **THC** (Weed, Hasj, Ganja)
 - ☹ Synthetische cannabinoïden worden hiermee niet aangetoond!
(Aanvragen als ☒ NPS (designer drugs))
- 😊 Opiaten: heroïne, **morfine** en codeïne
 - ☹ Synthetische opiaten (zoals oxycodon, fentanyl, tramadol, buprenorphine, naloxone) kunnen niet worden aangetoond met deze test!
(Aanvragen als ☒ Synthetische opiaten (chromatografisch))
- 😊 Benzodiazepines: **nordiazepam**, alprazolam (Xanax®), bromazepam (Lexotan®), brotizolam (Lendormin®), clobazam (Frisium®), clonazepam (Rivotril®), clorazepaat (Tranxene®), clotiazepam (Clozan®), diazepam (Valium®), flunitrazepam (Rohypnol), flurazepam (Staurodorm®), loprazolam (Dormonox®), lorazepam (Temesta®, Serenase®), lormetazepam (Loramet® Metatop®), midazolam (Buccolam®), nitrazepam (Mogadon®), oxazepam, prazepam (Lysanxia®), triazolam (Halicon®)
 - ☹ Opgelet: middelen verwant aan benzodiazepines (z-drugs zoals zolpidem (Stilnox®) en zopiclon) worden niet opgespoord met deze test!
(Aanvragen als ☒ Andere analyses: Z-drugs (benzodiazepines chromatografisch))

Welke drugs worden extern aangetoond?

We werken voor het opsporen en bevestigen van DOA nauw samen met het klinisch laboratorium van UZ Leuven. Alle positieve screeningsresultaten worden naar Gasthuisberg doorgestuurd voor chromatografische bevestiging (antwoordtijd van confirmatietest bedraagt ongeveer 1 week).

Daarnaast zullen we bij vraag naar volgende substanties de urinestalen doorsturen (op weekdays) naar het klinisch laboratorium van UZ Leuven:

- Barbituraten
- Synthetische opiaten
- Z-drugs (bv. zolpidem)
- Nieuwe Psychoactieve Substanties (NPS) of designerdrugs

Het **NPS-panel** kan aangevraagd worden bij vermoeden van intoxicatie/gebruik van **nieuwe synthetische drugs of designerdrugs**. Dit panel wordt continu uitgebreid en up-to-date gehouden en bevat naast nieuwere designerdrugs zoals synthetische cannabinoïden ook LSD, GHB ('vloeibare XTC') en ketamine. De meest actuele lijst van substanties in het NPS-panel kan geraadpleegd worden in de labogids van UZ Leuven: <https://laboboeken.nexuzhealth.com/pboek/internet/GHB/19950>

Indien er naar een specifiek substantie gezocht dient te worden, gelieve dit dan te vermelden op het aanvraagformulier (bv. NPS: 2-MMC?). Zo zal deze substantie ook mee gerapporteerd worden in het besluit van de NPS-test, ook als ze niet aanwezig is (bv. NPS (designer drugs): 2-MMC niet aantoonbaar. Geen synthetische drugs aantoonbaar).

De NPS-test wordt **slechts 1-maal per week** uitgevoerd in het klinisch laboratorium van UZ Leuven en heeft een **antwoordtijd van maximaal 2 weken**. Deze test **vervangt de klassieke drugsscreening dus niet**, maar kan een nuttige **aanvulling** zijn bij vermoeden van spiking of gebruik van designerdrugs.

4 PRAKTISCH

- Aanvragen gebeuren **bij voorkeur elektronisch** via Lab Online, waar de analyses voor de verschillende DOA (vb. barbituraten, ketamine, synthetische opiaten en NPS) beschikbaar zijn.
Opgelet: Z-drugs dienen als "Extra gevraagde analyses" worden aangevraagd.
- Op het papieren aanvraagformulier staan enkel de klassieke DOA vermeld.
Opgelet: Andere DOA zoals barbituren, NPS, Synthetische opiaten en Z-drugs moeten onderaan bij "andere analyses" worden genoteerd op de aanvraagbon.
- **Voorkeursstaaltype** voor screening naar DOA is **urine**. Voor een betrouwbaar resultaat dient dit staal binnen de 5 dagen na afname in het laboratorium te arriveren.
Indien onmiddellijk transport niet mogelijk is, moet het staal gekoeld bewaard worden.
- **Bloed is geen eerstelijnsstaal** voor het aantonen van DOA. Door de korte halfwaardetijd van de meeste stoffen en de lage concentraties in bloed is de detectiemogelijkheid beperkt. Bovendien ontbreken vaak de metabolieten (die in urine) zorgen voor een langere aantoonbaarheid, waardoor gebruik slechts kort na inname kan worden vastgesteld.

- Enkel voor het aantonen van **alcoholmisbruik** is bloed het voorkeursstaaltype. Ethanol kan rechtstreeks in bloed worden gemeten en weerspiegelt recent gebruik (enkele uren). Voor het aantonen van chronisch of herhaald gebruik bieden we de CDT-test (carbohydraat deficiënt transferrine, biomarker voor alcoholgebruik laatste 2–3 weken, staaltype serum) en de PEth-test (phosphatidylethanol, alcoholgebruik laatste maand, extern uitgevoerd op aparte EDTA-tube) aan.

5 REFERENTIES

1. Baston, K, Deeb, S, Geroge, C, Michael, M, Nisbet, L, Piper, M, Vangikar, H et Schielen W. European Workplace Drug Testing Society. European Guidelines for Workplace Drug Testing in Urine. Oct 2022; V3.0. www.EWDTS.org
2. NPS (designer Drugs) in labogids UZ Leuven:
<https://laboboeken.nexuzhealth.com/pboek/internet/GHB/19950>

Leonie Smets, Christophe Indevuyst
Klinisch biologen MCH