

Bruk av laboratorieprøver for påvisning av inntak av alkohol, medikamenter og rusmidler i forbindelse med førerkortsaker

Høyt rusmiddelforbruk vil ofte medføre at førerkortforskriftens helsekrav ikke er oppfylt. Ved kjent eller mistenkt overforbruk av rusmidler er det derfor ofte aktuelt å sette i verk kontrollopplegg med laboratorieanalyser for å kartlegge om helsekravet er oppfylt, eller som forutsetning for at Fylkesmannen skal kunne gi dispensasjon fra førerkortforskriftens helsekrav. Vi vil her gi en oversikt over aktuelle laboratorieprøver og foreslå mulige prøvetakingsstrategier for å kunne iverksette hensiktsmessige og individuelt tilpassede kontrollopplegg.

Prøvetaking i forbindelse med førerkortsaker skal følge de samme retningslinjene som for ordinære medisinske prøver med mindre annet er besluttet, siden dispensasjonsspørsmål ikke er noen strafferettslig vurdering, men et spørsmål om å oppfylle forskriftens helsekrav. Det må i disse sakene foretas en skjønnsmessig vurdering av validiteten og konsekvensene av de prøvesvar som foreligger. En dispensasjonsvurdering skal ikke bygges på prøver alene, men på en kombinasjon av klinisk og laboratoriemessig verifikasjon av opphørt skadelig bruk.

I praksis betyr dette at testing i førerkortsaker kan skje i henhold til retningslinjene for medisinske prøver i veileder IS -2231. Man bør likevel i spesielle tilfeller vurdere behovet for prøvetaking etter retningslinjene for sanksjonære prøver, f.eks. hvis det er vanskelig å fastslå at det virkelig er prøvegivers urin som leveres.

Alkohol

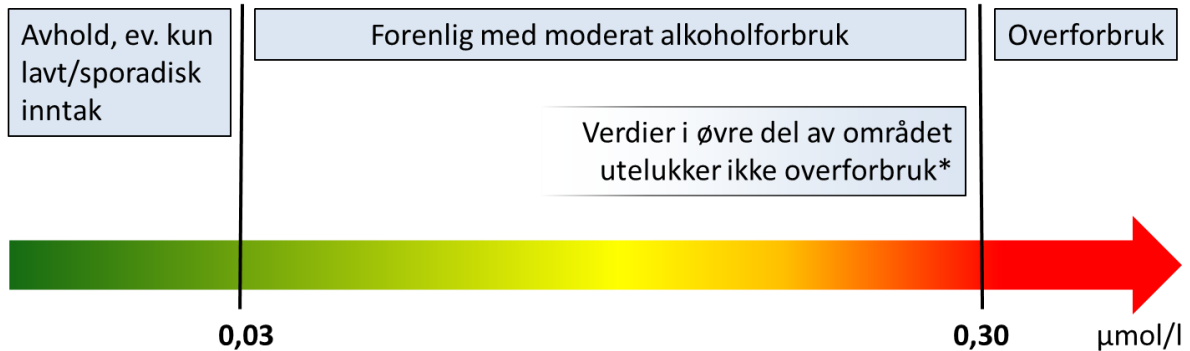
Alkoholmarkører har tradisjonelt vært biomarkører som er såkalte indirekte markører (virkningsmarkører). Virkningsmarkører har til felles at alkoholeksponering endrer mengden eller sammensetning av biomarkøren i det biologiske materialet. Ved å undersøke bestemte biomarkører kan man få bekreftet at det har skjedd et alkoholinntak og i noen grad størrelsen av inntaket. De største problemene ved virkningsmarkørene er at det vanligvis krever utstrakt alkoholbruk for at de skal gi utslag, samt at de også kan endres som følge av en rekke andre relativt hyppig forekommende tilstander. Dette medfører at virkningsmarkørene har relativt lav sensitivitet og spesifisitet. De vanligst brukte virkningsmarkørene er ASAT, ALAT, gamma-GT, MCV og CDT.

Mange forskningsmiljøer har derfor arbeidet med å identifisere direkte markører (inntaksmarkører). Inntaksmarkører kan være alkohol i seg selv, eller omdannelsesprodukter som kun dannes ved inntak av alkohol. I løpet av de siste årene har inntaksmarkører som fosfatidyletanol (PEth), etylglukuronid (EtG) og etylsulfat (EtS) blitt tatt i rutinemessig klinisk bruk. Vi vil i det videre gi en mer detaljert omtale av PEth, EtG, EtS og CDT%.

PEth

PEth (fosfatidyletanol) er en etanolmetabolitt og derved en inntaksmarkør. Den dannes når alkohol reagerer med fosfolipider i cellemembraner, f.eks. i røde blodlegemer. PEth-verdien gjenspeiler det totale alkoholkonsumet de siste 4 ukene før prøvetaking (se figur 1).

Figur 1. Fortolkning av PEth-verdier



Konsentrasjoner under påvisningsgrensen for analysemetoden (<0,03 µmol/l) regnes som forenlige med totalavhold fra alkohol, eller bare lavt/sporadisk inntak.

Konsentrasjoner mellom 0,03 og 0,30 µmol/l regnes å være forenlige med et moderat og ikke nødvendigvis skadelig alkoholforbruk. ***Verdier i øvre del av dette området** utelukker imidlertid ikke skadelig bruk, og kan gi grunn til å gjennomføre en detaljert alkoholanamnese, eventuelt tettere oppfølging av personer under behandling eller kontroll.

Konsentrasjoner over 0,30 µmol/l representerer vanligvis et skadelig overforbruk av alkohol.

PEth-verdien kan bare i begrenset grad brukes til å skille mellom ulike inntaksmønstre, eller til presise estimater av størrelsen på daglig på alkoholinntak.

Prøvetaking

Ved ønske om analyse av PEth må det tas blodprøve (EDTA-glass, 3,5 ml; se illustrasjon). Serumprøver kan ikke brukes.



Avdeling for klinisk farmakologi ved St. Olav utfører denne analysen. Benytt avdelingens [rekvisisjon](#).

Anvendelse av PEth

PEth-måling vil vanligvis brukes i forbindelse med diagnostikk og behandling av uønsket høyt alkoholinntak, og i kontrollsammenheng der hvor avholdenhet/lavt alkoholinntak må dokumenteres. Disse to anvendelsesområdene skiller seg først og fremst fra hverandre gjennom systematikken i prøvetaking og konsekvensene av analyseresultatene.

1. PEth i forbindelse med diagnostikk og behandling av uønsket høyt alkoholinntak

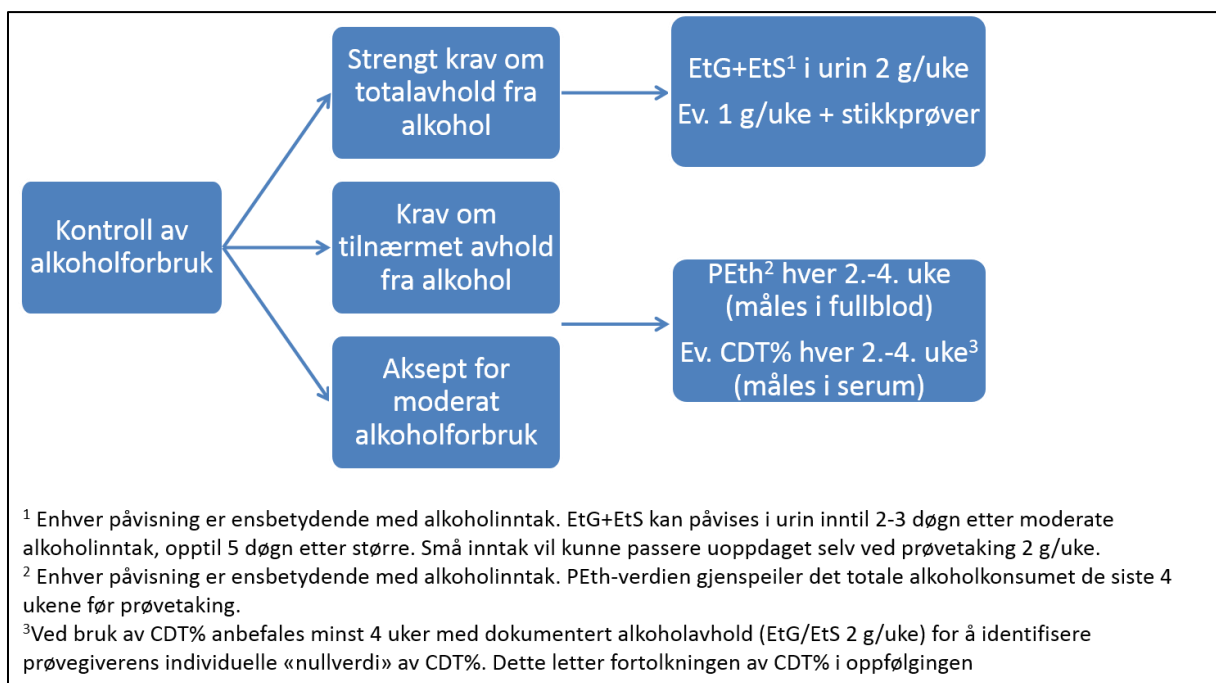
Det er velkjent at høyt alkoholforbruk av alkohol er assosiert med et betydelig antall somatiske og psykiatriske lidelser. PEth vil i disse sammenhengene være mer sensitiv og spesifikk enn

virkningsmarkørene som har vært vanlig å anvende til nå. PEth-måling kan gjøres som enkeltstående analyse for å styrke eller avkrefte en klinisk mistanke om skadelig høyt alkoholforbruk. Gjentatte PEth-målinger kan imidlertid brukes for å følge endringer i alkoholforbruket over tid. Det finnes per i dag ingen dokumentasjon på sammenheng mellom nivået av PEth og de enkelte sykdomstilstander. Vi vil likevel anbefale at man tilstreber PEth-verdier i nedre del av området mellom 0,03 og 0,30 $\mu\text{mol/l}$ eller aller helst under 0,03 $\mu\text{mol/l}$ i den perioden man ønsker å avklare alkoholkonsumets betydning for sykdom. Varigheten av en utprøvningsperiode bør være minimum 2-3 måneder, og vi anbefaler måling av PEth-verdi 2-3 ganger i denne perioden.

2. PEth i kontrollsammenheng der avholdenhet/lavt alkoholinntak må dokumenteres

Høy sensitivitet og spesifisitet gjør at systematiske PEth-målinger egner seg godt til oppfølging av alkoholinntak i kontrollsammenheng. Med kontrollsammenheng menes saker der hvor uønsket høyt alkoholkonsum kan utløse tap av rettigheter som førerkort, omsorg for barn, arbeidsplass, skoleplass og lignende. I disse sakene anbefaler vi at prøvetakingen skjer på en systematisk måte. Modellen vi anbefaler ligner på den som tidligere har vært anbefalt i kontrollsammenheng (se figur 2 og tabell 1).

Figur 2. Kontroll av alkoholforbruk



Anbefalt prøvetakingsfrekvens av PEth for langtidsoppfølging av alkoholforbruk vil vanligvis være hver 4. uke. I kontrollsammenheng hvor man i en fase ønsker tettere oppfølging vil man i noen sammenhenger anbefale hyppigere prøvetakingsfrekvens av PEth, eventuelt kombinert med måling av etanolmetabolitter i urin (EtG/EtS). Dette gjelder spesielt i starten av et kontrollopplegg, eller i saker hvor det er grunnlag for trekke prøvegiverens motivasjon for og samarbeid om kontrollopplegget i tvil, eller der hvor kravene til dokumentert avhold kan være særlig sterke. Hvis høy grad av sikkerhet for totalavhold er påkrevd, bør PEth-analyse suppleres eller erstattes med (EtG/EtS). Kontakt laboratoriet ved usikkerhet om kontrollopplegg.

Etylglukuronid (EtG) og Etylsulfat (EtS) i urin

Etylglukuronid (EtG) og etylsulfat (EtS) dannes ved konjugering av etanol og vil således defineres som inntaksmarkører. De analyseres vanligvis sammen, og gir da samlet en svært høy sensitivitet og spesifisitet for alkoholinntak. Både EtG og EtS har betydelig lengre halveringstid enn etanol og kan således påvises i blod og urin etter at etanol er eliminert. Analyse av EtG/EtS egner seg godt hvis det er behov for å dokumentere totalavhold fra alkohol.

Påvisningsvinduet er lengst i urin og vil avhenge av etanoldosen og påvisningsgrensen for analysemetoden. Ved de påvisningsgrenser for EtG og EtS som vanligvis benyttes i norske laboratorier, vil påvisningsvinduet i urin anslagsvis kunne være:

- Opptil 24 timer ved inntak av 1-2 alkoholenheter
- Opptil 48 timer ved inntak av 3-4 alkoholenheter
- Opptil 5 døgn etter omfattende inntak av etanol

Ut fra dette anses vanligvis prøvetaking to ganger per uke, eventuelt en gang per uke kombinert med muligheten for stikkprøver, som et adekvat prøvetakingsregime for å dokumentere alkoholavhold (se figur 2). Små alkoholinntak vil likevel kunne passere uoppdaget. Prøvegivere bør instrueres om å avstå fra store væskeinntak forut for prøvetaking, da dette fortynner urinen og kan føre til falskt negative resultater. Nyresvikt kan forlenge påvisningstiden betydelig. EtG og EtS kan også analyseres i blod eller serum, men med kortere påvisningstider enn i urin - vanligvis mindre enn 24 timer.

EtG og EtS dannes og kan påvises selv ved inntak av små mengder alkohol. Dette gjelder inntak av for eksempel «alkoholfritt» øl og «alkoholfri» vin, matvarer eller legemidler som inneholder eller er framstilt med bruk av alkohol (munnskyllevann, hostemiksturer etc.). Felles for disse er at de kan gi kortvarig positiv urinprøve, som regel kun i få timer og i alle tilfelle mindre enn 24 timer, med de påvisningsgrensene som norske laboratorier bruker. Man anbefaler at prøvegiverne instrueres i å unngå slike produkter døgnet før prøvetaking. Ved stikkprøvetaking bør det legges inn en forsinkelse på 24 timer mellom innkalling og tidspunkt for prøveavgivelse.

Tabell 1. Forslag til mulig kontrollopplegg med PEth og EtG/EtS, der avholdenhet eller lavt alkoholinntak er et krav

	Første evaluering	4 ukers alkoholavhold med intensiv kontroll								Andre evaluering	Langtidsoppfølging	
	Uke 0 Anamnese, info om prøvetaking	Uke 1		Uke 2		Uke 3		Uke 4		Uke 5	Uke 8	Uke 12-16-20 osv
		M	T/F	M	T/F	M	T/F	M	T/F	M		
PEth (EDTA-blod)¹		x				x				x	x	x
EtG/EtS (urin)²		x	x	x	x	x	x	x	x	x		Ev. stikkprøver
CDT% (serum)³		(x)								(x)		Ev. ved tvil om PEth-svar

¹ Prøvetakingshyppighet av PEth er gjenstand for individuell vurdering, men man anbefaler vanligvis prøvetaking minimum hver 4. uke i minst 6 måneder etter oppstart av kontrollopplegget.

² EtG/EtS (prøvetaking 2 ganger per uke) er velegnet for dokumentasjon av totalavhold, for eksempel i starten av kontrollopplegget eller andre perioder med intensivt kontroll.

³ CDT% kan eventuelt brukes i stedet for eller som et supplement til PEth. I så fall anbefales alltid å gjennomføre 4 ukers alkoholavhold (dokumentert ved EtG/EtS-analyse) for å fastslå nullverdi.

Karbohydratfattig transferrin (CDT%)

CDT% er en virkningsmarkør og har lavere sensitivitet og spesifisitet enn PEth. Det er grunn til å anta at bruken av CDT% i stor grad vil bli erstattet av PEth.

Transferrin er et transportprotein som i fysiologisk sammenheng transporterer jern. Det dannes i lever og har en halveringstid på 7-10 dager, og har blant annet to karbohydratgrupper bundet til overflaten som hver kan binde to sialinsyremolekyler.

Moderat til høyt alkoholinntak hemmer inkorporeringen av karbohydratgruppene og/eller sialinsyremolekyler, og det vil dannes såkalte karbohydratfattige transferrinmolekyler med to eller færre sialinsyremolekyler. I engelskspråklig litteratur kalles dette carbohydrate deficient transferrin og forkortes CDT. Det er denne forkortelsen som brukes av norske laboratorier. Siden totalkonsentrasjonen av transferrin kan variere betydelig, er det vanlig å oppgi andelen karbohydratfattig transferrin av total transferrin som CDT%.

Norske laboratorier operer med ulike grenseverdier for CDT% (1,7-2,5%). Dette skyldes bl.a. at det benyttes forskjellige analysemetoder. Det er flere tilstander som kan gi forhøyede CDT%-verdier, deriblant graviditet, jernmangel, karbohydratfattig glykoprotein-syndrom (CDG), fulminant hepatitt og uttalt alkoholisk leversykdom. Siden det er store interindividuelle forskjeller i normalverdiene av CDT, i tillegg til at sykdom og alkoholinntak kan påvirke verdiene, har enkeltstående måling av CDT begrenset verdi.

I forbindelse med oppfølging av uønsket høyt alkoholkonsum kan man øke sensitiviteten ved å eliminere alkoholens bidrag til dannelse av CDT. Dette skjer ved at prøvegiveren ikke inntar alkohol over en fire ukers periode. Transferrinets halveringstid tilsier at det aller meste av det «alkoholskade» transferrinet vil være eliminert etter fire uker uten alkoholinntak. Dette innebærer at CDT%-verdien som måles i begynnelsen av uke 5 vil være prøvegiverens «ikke-alkoholeksponerte» verdi, den såkalte «nullverdien». Undersøkelser av EtG/EtS i urin i den perioden brukes som dokumentasjon på at prøvegiveren i aktuelle periode ikke har inntatt alkohol i en mengde som har betydning for CDT%-verdiene. Se tabell 1 for forslag til prøveopplegg.

En senere økning i CDT% på > 30% i forhold til nullverdien indikerer tilbakefall til et høyere alkoholkonsum, men er ikke noe bevis. En økning i CDT% > 30% krever således drøfting med prøvegiveren vedrørende alkoholkonsumet og eventuelt et strammere kontrollopplegg med urinprøver for påvisning av EtG/EtS. Det er viktig å bruke samme laboratorium da en CDT%-verdi fra ett laboratorium ikke nødvendigvis kan sammenlignes med verdien fra et annet.

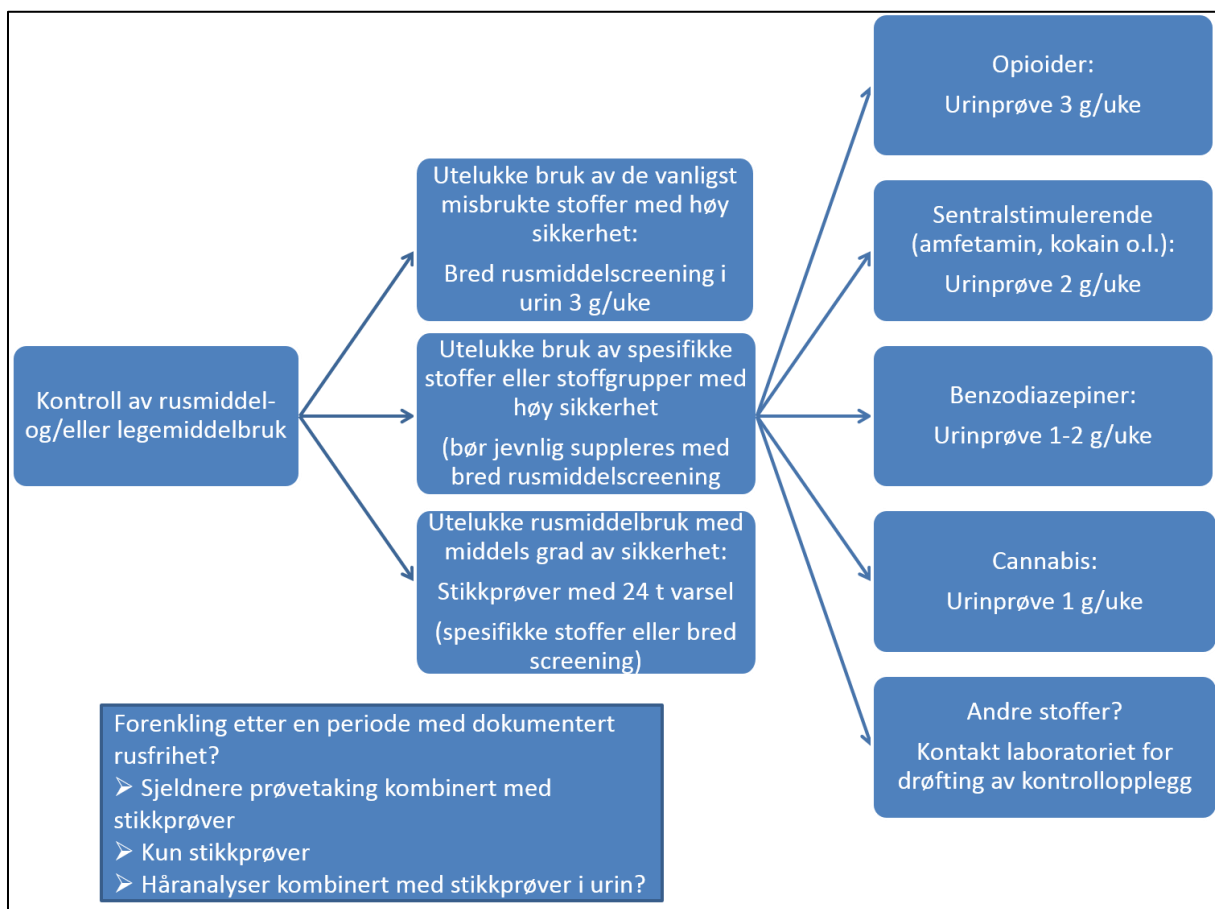
Andre rusgivende stoffer enn alkohol

Ved overforbruk av andre rusgivende stoffer enn alkohol, vil det hovedsakelig være rusmiddeltesting i urin som er aktuelt. Svært ofte vil et misbruk av legemidler eller illegale rusmidler dreie seg om et blandingsmisbruk, selv om den enkelte kan ha et foretrukket rusmiddel eller rusmiddelgruppe. Et kontrollopplegg bør ta hensyn til dette (se figur 3).

Forskjellige stoffer har svært forskjellig forventet påvisningstid i urin. For eksempel vil cannabis i enkelte tilfeller kunne påvises i 2-3 måneder etter opphør av et jevnlig, høyt forbruk, mens

påvisningstiden etter enkeltinntak oftere ligger rundt 5 dager. I motsatt ende av skalaen ligger for eksempel GHB, som man neppe kan påvise særlig lenger enn 12 timer etter inntak av en rusgivende dose. Dette innebærer at kontrollhyppigheten må avpasses etter hvilke stoffer man primært søker å utelukke bruken av. Hvis man ønsker å utelukke ethvert rusmiddelinntak med stor grad av sikkerhet anbefales urinprøve 3 ganger per uke (eks. mandag, onsdag og fredag) til bred rusmiddelscreening. Selv et så omfattende opplegg vil ikke kunne utelukke enkeltinntak av en del rusmidler/legemidler med kort halveringstid, som for eksempel GHB eller zopiklon. Det anses imidlertid ikke som praktisk med hyppigere testing, og med et så hyppig testregime vil et sporadisk bruk sannsynligvis avsløres før eller siden.

Figur 3. Forslag til kontrollopplegg for andre rusgivende stoffer enn alkohol



Alternative prøveopplegg

Alternativt kan man tenke seg et kontrollopplegg som kun baserer seg på stikkprøver. Prøvegiver må da forplikte seg til å avlevere urinprøve til rusmiddelscreening på 24 timers varsel 10-20 ganger i løpet av et år. Etter en lengre periode med fast prøvetaking kan det også vurderes å redusere prøvehyppigheten til 1 dag per uke med mulighet for stikkprøver, alternativt kun stikkprøver.

En håranalyse i starten av kontrollperioden kan være et nyttig supplement for å kartlegge omfanget av bruk i månedene i forveien. Håranalyser kan være et alternativ som muliggjør betydelig sjeldnere prøvetaking (for eksempel annenhver måned med analyse av de 2 cm av håret som gror nærmest hodebunnen, noe som vil gi en oversikt over eventuelt rusmiddelinntak de siste to månedene før

prøvetaking). En ulempe er at påvisningen vil komme i retrospekt. Man må også være oppmerksom på at negativ håranalyse ikke kan utelukke sporadisk bruk, samt at enkelte stoffer (spesielt cannabis og etanol) vanskelig lar seg spore i hår. Hvis håranalyser velges som kontrollopplegg, anbefales det å ha mulighet til å supplere med stikkprøver i urin. Det utførende laboratoriet bør kontaktes for å sikre et hensiktsmessig kontrollopplegg.

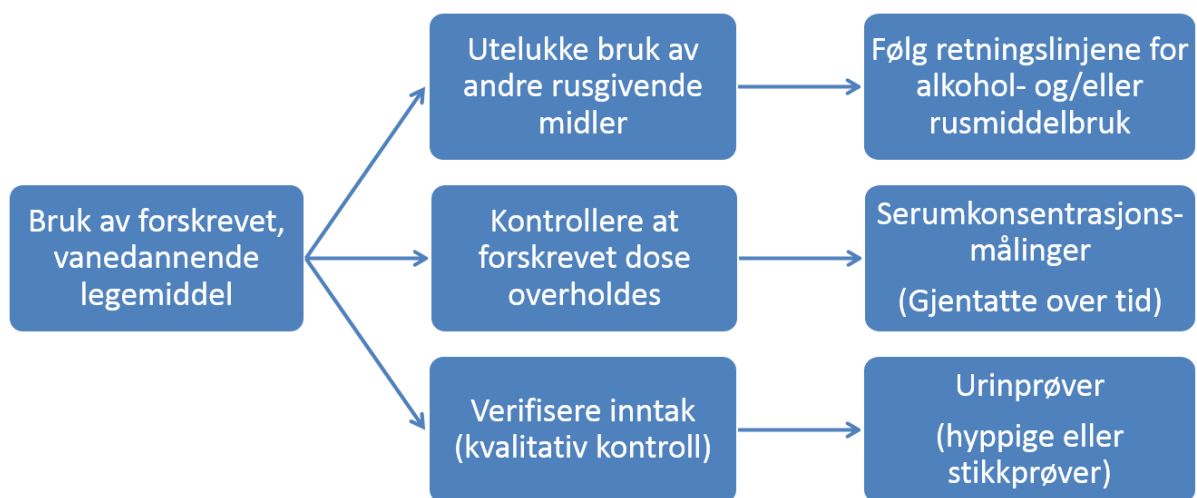
Serumanalyser anbefales ikke, da påvisningstiden er kortere i blod, noe som nødvendiggjør hyppigere prøvetaking for å kunne utelukke inntak.

Bruk av hurtigtester anbefales heller ikke i denne sammenhengen, da slike tester kan være beheftet med betydelig usikkerhet og fortolkningsproblemer.

Forskrivning av medikamenter med rus- og avhengighetspotensial

Hos personer som forskrives vanedannende legemidler (f.eks. opioider, benzodiazepiner og sentralstimulerende), kan det være et behov for å kontrollere at vedkommende ikke bruker andre legemidler/rusmidler ved siden av det forskrevne legemiddelet. Det kan også være behov for å kontrollere at vedkommende ikke inntar høyere doser enn forskrevet. Se figur 4 for en skjematisk fremstilling av kontrollmulighetene.

Figur 4. Kontroll av forskrevet medikamentbruk



Behov for å kontrollere eventuell bruk av andre stoffer enn forskrevet

Her kan retningslinjene beskrevet under alkoholbruk og/eller bruk av andre rusmidler eller legemidler følges. Det er viktig å være oppmerksom på at analysemetoder som baserer seg på immunologisk påvisning (hurtigtester, samt analyser ved enkelte laboratorier) oftest ikke kan skille mellom forskjellige virkestoffer innen en medikamentgruppe (for eksempel benzodiazepiner, amfetaminlignende stoffer eller opiater). Dette kan være av betydning hvis prøvegiver får forskrevet et virkestoff innen en av medikamentgruppene, og man ønsker å utelukke bruk av andre stoffer innenfor samme medikamentgruppe. I slike tilfeller er det nødvendig å benytte spesifikke (kromatografiske) metoder for å kunne skille mellom virkestoffer i samme medikamentgruppe.

Behov for å kontrollere at forskrevet dose overholdes

Urinanalyser er lite egnet til å vurdere størrelse på legemiddelinntak, men kan benyttes hvis man kun trenger en kvalitativ verifisering av at personen har inntatt det forskrevne medikamentet.

Hvis man vil vurdere størrelsen på inntaket, anbefales serumkonsentrasjonsmålinger, da det generelt er bedre korrelasjon mellom dose og konsentrasjon i blod enn mellom dose og konsentrasjon i urin. Likevel er det ofte stor variasjon i farmakokinetikken til ett og samme legemiddel fra individ til individ. Det betyr at en gitt dose av et legemiddel vil kunne gi opphav til et vidt spekter av mulige serumkonsentrasjoner. Den intraindividuelle variasjonen er mindre, men også hos samme individ kan serumkonsentrasjonen variere en del fra prøve til prøve selv om dosen er konstant. Årsaker til dette kan bl.a. være miljømessige påvirkninger, medikamentinteraksjoner og variasjoner i tidsintervallet mellom medikamentinntak og prøvetaking. Det er derfor viktig at serumprøvene tas medikamentfastende og med likt tidsintervall mellom inntak og prøvetaking fra prøve til prøve. Det må opplyses på rekvisisjonen om eventuell bruk av andre legemidler eller naturmidler.

Det anbefales å gjøre en serumkonsentrasjonsmåling tatt medikamentfastende i starten av kontrollperioden, som kan tjene som prøvegiverens individuelle «referanseverdi». Såfremt etterfølgende prøver tas med likt tidsintervall mellom medikamentinntak og prøvetakingen, vil store svingninger i serumkonsentrasjonen kunne indikere uregelmessigheter i inntaket. Det anbefales å ha muligheten til å innkalle prøvegiveren til prøvetaking på kort varsel (eksempelvis 1 døgn).

Det understrekes at vurderinger mht. om medikamentet inntas regelmessig og i forskrevet dose alltid vil være beheftet med usikkerhet. Det er også vanskelig å gjennomføre et tilstrekkelig følsomt kontrollopplegg. Prøvegiver må nødvendigvis få varsel om prøvetaking en viss tid i forveien, og kan da rekke å justere legemiddelforbruket sitt og slik skjule et eventuelt overforbruk mellom prøvetakingene.

Trond Oskar Aamo, Roar Dyrkorn, Arne Helland

Oktober 2016