



Vervalsing van urinecontrole in een methadon programma: geen probleem

R. Langen, F. van Hoof, M. Duisenberg-van Essenberg

Klinisch farmaceutisch laboratorium van de ziekenhuisapotheek Midden-Brabant

Dutch Laboratory on Drugs and Doping.

Dr. Deelenlaan 5

5042 AD Tilburg.

Rlangen@zamb.tsz.nl

Inleiding

Onder de noemer Dutch Laboratory on Drugs and Doping (DLDD) voert het klinisch farmaceutische laboratorium van de ziekenhuisapotheek Midden-Brabant (ZAMB) drugs-screeningen uit voor penitentiaire inrichtingen en instellingen voor de verslavingszorg. De immunoassay screening op methadon wordt uitgevoerd in het kader van handhaving (penitentiaire inrichtingen) of therapietrouw (verslavingszorg). Methadon wordt voorgeschreven als substitutietherapie bij een opioïd-verslaving. Uit de literatuur blijkt dat verstrekte methadon niet altijd wordt ingenomen maar wordt verhandeld [1-3].

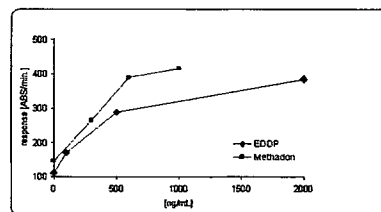
Om toch een methadon (vals) positieve urinecontrole te krijgen wordt een beetje methadon toegevoegd aan de eigen urine of aan drugvrije urine van een ander. Deze vervalsing (*adulteration*) wordt ontdekt wanneer niet gescreend wordt op methadon zelf maar op 2-ethylidine-1,5-dimethyl-3,3-difenylypyrrolidine (EDDP), de metaboliet van methadon in het lichaam.

Een ander probleem dat opgelost wordt met de screening op EDDP in plaats van op methadon zijn vals negatieve methadon uitslagen bij snelle metaboliseerders (ca. 6%). Methadon wordt mogelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en CYP 2D6 [4]. Uit een enquête gehouden onder onze klanten blijkt dat men niet bekend is met het fenomeen van

methadon toevoegen aan de urine of dat men er van uitgaat dat dit in de eigen inrichting niet voorkomt [5]. Om te onderzoeken of dit daadwerkelijk het geval is hebben we een kort onderzoek gestart waarvan we hier onze bevindingen publiceren.

Materiaal en methoden

De screeningen worden uitgevoerd met een immunoassay techniek op een iLab-600 van Instrumentation Laboratory, Breda. De immunoassays en kalibratoren voor methadon en EDDP worden geleverd door Microgenics GmbH, Passau (D). Microgenics maakt gebruik van Cloned Enzyme Donor ImmunoAssay (CEDIA®) techniek. Deze assays maken gebruik van recombinant DNA technologie om een unieke homogene enzym immunoassay te produceren. De assay is gebaseerd op het bacteriële enzym β -galactosidase dat genetisch omgezet wordt in twee inactieve fragmenten. Deze twee fragmenten vormen spontaan het actieve enzym, dat in assay formaat, het substraat scheidt waardoor een kleurverandering optreedt. De kleurverandering is spectrofotometrisch bij 570 nm te bepalen. In de assay gaat de drug in het monster een competitie aan met de drug geconjugeerd aan één van de inactieve fragmenten van β -galactosidase om bindingsplaatsen aan het antilichaam. Als de drug aanwezig is in het monster, dan zal dit binden aan het antilichaam, waardoor de inactieve enzymfragmenten het actieve enzym kunnen vormen. Als er geen



Figuur 1.

CEDIA® immunoassay kalibratielijnen voor methadon en EDDP.

drug in het monster aanwezig is, dan zal het antilichaam binden aan het druggelabelde inactieve enzymfragment, waardoor het actieve enzym niet gevormd kan worden. De hoeveelheid gevormd actief enzym en de bijbehorende verandering van absorptie is recht evenredig met de hoeveelheid drug in het monster. De instrumentinstellingen zijn gegeven in tabel I en in figuur 1 zijn de kalibratielijnen gegeven. Beide assays zijn gevalideerd volgens de op dit moment geldende richtlijnen [6]. De resultaten van de validatie zijn gegeven in tabel II.

Tabel I: iLab-600 instrumentinstellingen voor methadon en EDDP

Tijd (min.)	Methadon	EDDP
0	Monstervolume 5 μ L	Monstervolume 8 μ L
0,3	Reagents 1 90 μ L	Reagents 1 90 μ L
5,4	Reagents 2 90 μ L	Reagents 2 90 μ L
6	Measuring point cycle 20	Measuring point cycle 20
7,5	Measuring point cycle 25	Measuring point cycle 25
9,8	End	End
Kalibrator (ng/mL)		
0	x	x
100		x
300	x	
500		x
600	x	
1000	x	
2000		x

Tabel II: Validatie resultaten

	Methadon 150 - 1000 300			EDDP 50 - 2000 100		
Bepalingsgrenzen en afkapwaarden (ng/mL)	150 ng/mL	300 ng/mL	900 ng/mL	50 ng/mL	500 ng/mL	1800 ng/mL
Juistheid	91,90% ± 4,6%	101,70% ± 1,7%	106,50% ± 4,3%	110,90% ± 3,9%	102,90% ± 4,2%	104,00% ± 4,3%
Herhaalbaarheid	130 ng/mL ± 4,6%	305 ng/mL ± 1,7%	959 ng/mL ± 4,3%	56 ng/mL ± 3,9%	514 ng/mL ± 4,2%	1872 ng/mL ± 4,3%
Reproduceerbaarheid	181 ng/mL ± 1,6%	358 ng/mL ± 2,3%	598 ng/mL ± 2,1%	93 ng/mL ± 11,7%	179 ng/mL ± 10,3%	

Alle bepalingen zijn in 6-voud uitgevoerd.

Onderzoekopzet

Er is een selectie in urinemonsters gemaakt aan de hand van de volgende criteria:

- Twee weken zijn alle urine aanvragen van methadon ook gescreend op EDDP.
- Twee maanden zijn alle positieve methadon uitslagen ook gescreend op EDDP.
- Een week zijn alle urinemonsters afkomstig van instellingen voor de verslavingszorg gescreend op methadon en EDDP, ongeacht of methadon is aangevraagd.

Van de geselecteerde urinemonsters wordt aangenomen dat deze gespiked kunnen zijn met methadon. Voor dit onderzoek zijn de urinemonsters geanonimiseerd.

Resultaten

Er zijn vier situaties mogelijk:

- Methadon = Positief en EDDP = Positief.
Dit beeld hoort bij een methadon gebruiker.
Methadon assay: Positief.
- Methadon = Negatief en EDDP = Negatief.
Geteste persoon is *geen gebruiker* van methadon.
Methadon assay: Negatief.
- Methadon = Positief en EDDP = Negatief.
Waarschijnlijk misleiding, *spiker* van methadon. Ook kan sprake zijn van een zeer recente toediening voor urine afname.
Methadon assay: Vals positief.
- Methadon = Negatief en EDDP = Positief.
Afbouw van methadon gebruik, snelle omzetting in het lichaam.
Methadon assay: Vals negatief.

In totaal zijn 246 urinemonsters getest, de resultaten zijn schematisch weergegeven in tabel III.

Tabel III: Resultaten urinemonsters

N=246	Methadon positief [>300 ng/mL]	Methadon negatief [<300 ng/mL]
EDDP positief [>100 ng/mL]	37 15%	4 2%
EDDP negatief [<100 ng/mL]	0 0%	205 83%

Hieruit valt af te leiden dat 83% geen methadon gebruikt, 15% methadon gebruikt, 2% een snelle afbouw of klaring van methadon uit het lichaam heeft en dat er geen *spikers* zijn aangetoond.

De resultaten zijn niet gesplitst naar de drie eerder genoemde selectiecriteria.

Conclusie - Discussie

De screening op EDDP in plaats van op methadon bij een urinecontrole, in het kader van het vaststellen van therapietrouw bij substitutietherapie met methadon, is een bruikbaar alternatief. In dit onderzoek zijn 4 (2%) vals negatieve methadon resultaten gedetecteerd (bevestigingsonderzoeken zijn niet uitgevoerd) wanneer alleen op methadon zou worden gescreend.

In de door ons geteste populatie zijn geen methadon *spikers* aangetoond. Dit wil echter niet zeggen dat het probleem zich niet voordoet. De in de literatuur vermelde gevallen doen zich met name voor in de ambulante verslavingszorg. Door de aard van de behandeling is het voor deze groep eenvoudig de thuismedicatie te verhandelen. De groep van aanvragers vanuit de ambulante

verslavingszorg is echter slechts een klein deel van de groep van aanvragers van het DLDD. Misleiding van urinecontrole dient in eerste instantie voorkomen te worden door gebruik te maken van goede afnameprocedures. Indien een methadon *spiker* toch gelegenheid ziet om de afnameprocedure te misleiden, dan is detectie van misleiding met gebruik van de EDDP assay geen probleem.

Literatuur

- Microgenics, EDDP CEDIA® immunoassay screening product-informatie
- Huber, T. und Krispenz, U. Evaluierung eines Tests zum Nachweis des Methadon-Metabolieten EDDP. Microgenics.
- Haidekker, A. EDDP Immunoassay – Experiences from Patiënts in Methadone Maintenance. Microgenics.
- Informatorium Medicamentorum 2005.
- DLDD info 2004;10(2).
- <http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm>, op 25 juli 2005 geraadpleegd.