

Zin en onzin van drugsanalyses
SNELTESTEN

symposium MDI, 11 december 2015

Ed Pennings
The Maastricht Forensic Institute
Maastricht University

Kenmerken

- Stel er staat een koe in de wei, dan staan er 4 poten.
- Stel er staan 4 poten in de wei, dan staat er een koe.



Voorspellende waarde

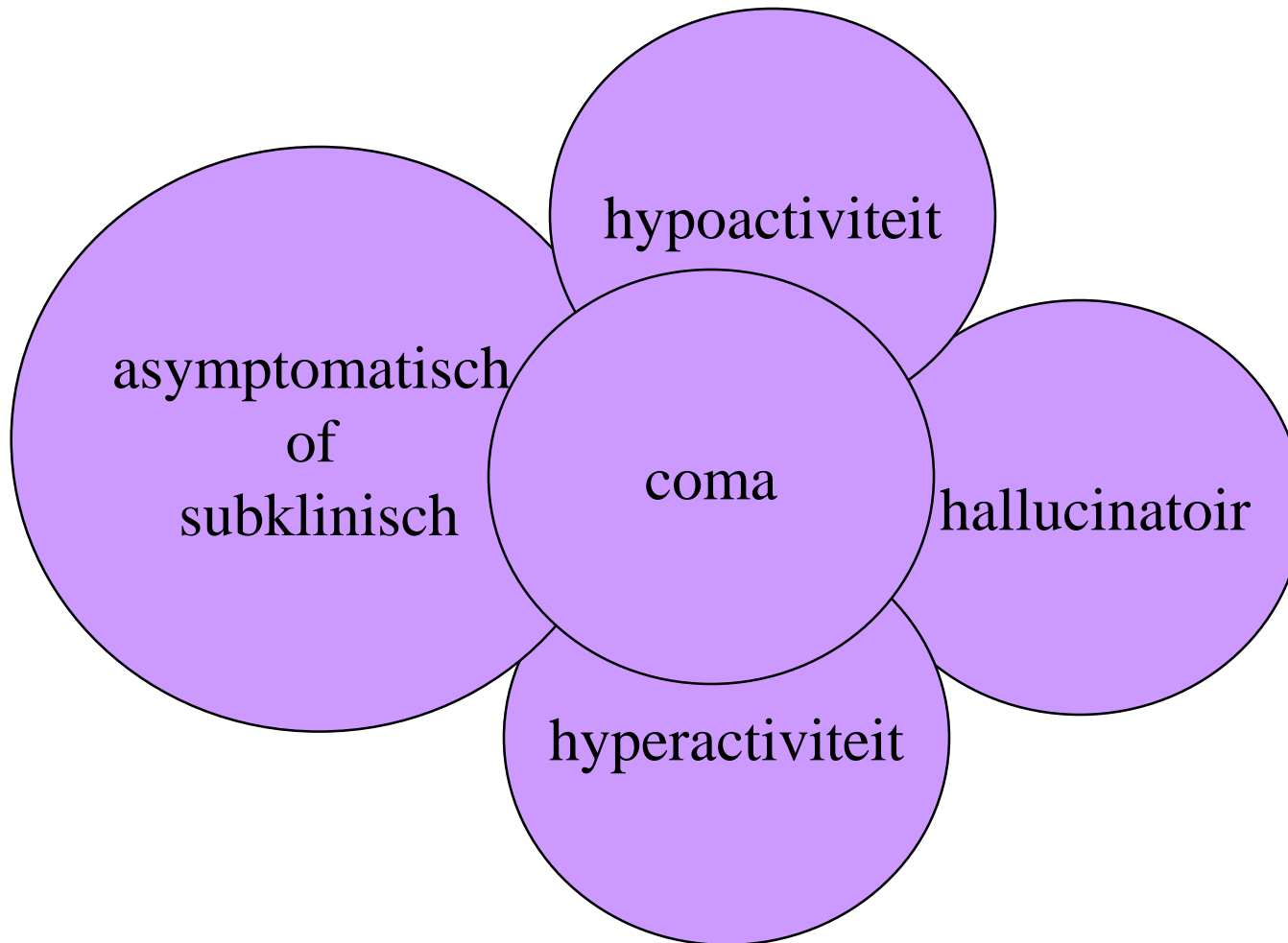
- De voorspellende waarde van een kenmerk, hangt samen met de prevalentie van dat kenmerk in de doelgroep.

Vraagstelling MDI

- diagnostiek van intoxicaties bij drugsincidenten
 - bloed- of urine-onderzoek
 - kwalitatieve of kwantitatieve methoden
 - afkapwaarde (cut-off) van een test
 - sensitiviteit en specificiteit van een test
 - keuzecriteria en doelgroep

Intoxicaties

5 klinische categoriën



Aanwijzingen voor een vergiftiging

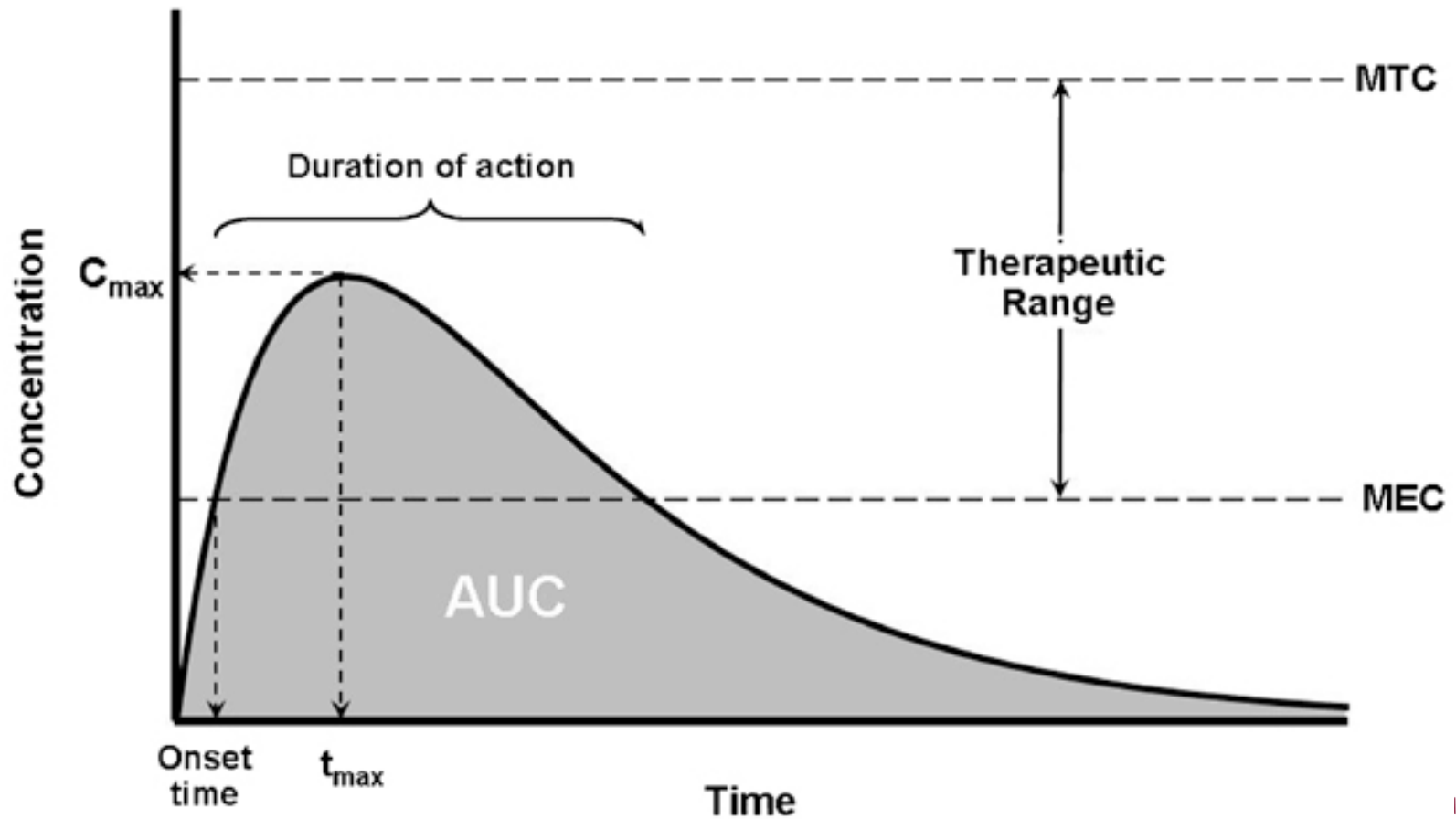
- braken, diarree
- sufheid, slaperigheid; opwinding, agressie
- snelle hartslag, trage hartslag
- pupilverwijding, pupilvernauwing
- hoge lichaamstemperatuur
- speekselvloed, tranenvloed

- lege medicijnstrips
- aanwezigheid op dance event

Aanvullend onderzoek

- Toxicologisch
 - analytisch-chemisch onderzoek in lichaamsmaterialen

Concentratieverloop van een stof in het bloed



Bewijswaarde

van gemeten concentraties

Bloed

- bewijswaarde voor aanwezigheid van effect
 - rijden onder invloed
 - (niet kunnen) handelen
 - toedracht / oorzaak van drugsincident



Urine

- bewijswaarde voor blootstelling
- geen bewijswaarde voor mate van effect (met uitzondering van alcohol)
- stoffen langer aantoonbaar in urine dan in bloed



Keuze van de methode (1)

- Kwalitatieve methoden: screeningsmethoden
 - identificatie
 - meestal immunochemische methoden: éénpotsreactie met antilichamen
- Kwantitatieve methoden
 - identificatie én gehaltebepaling
 - meestal chromatografische methoden: scheiding van mengsel in zijn afzonderlijke componenten

Keuze van de methode (2)

Immunochemische methoden

- diverse 'kits' met verschillende sens/spec
- groepgericht
 - amfetaminen, opiaten, benzodiazepinen
- stofgericht
 - cocaïne/benzoylecgonine, methadon/EDDP, THC/THC-COOH
- NIET voor GHB

Chromatografische methoden

- hoge sens/spec
- zuivere referentiestoffen nodig
- voor alle stoffen en stofwisselingsproducten

Keuze van de methode (3)

Immunochemische methoden

- kwalitatief: uitslag is positief of negatief
- uitslag afhankelijk van de afkapwaarde (cut-off)
- geen conclusies mogelijk over concentratie en identiteit van de afzonderlijke stoffen

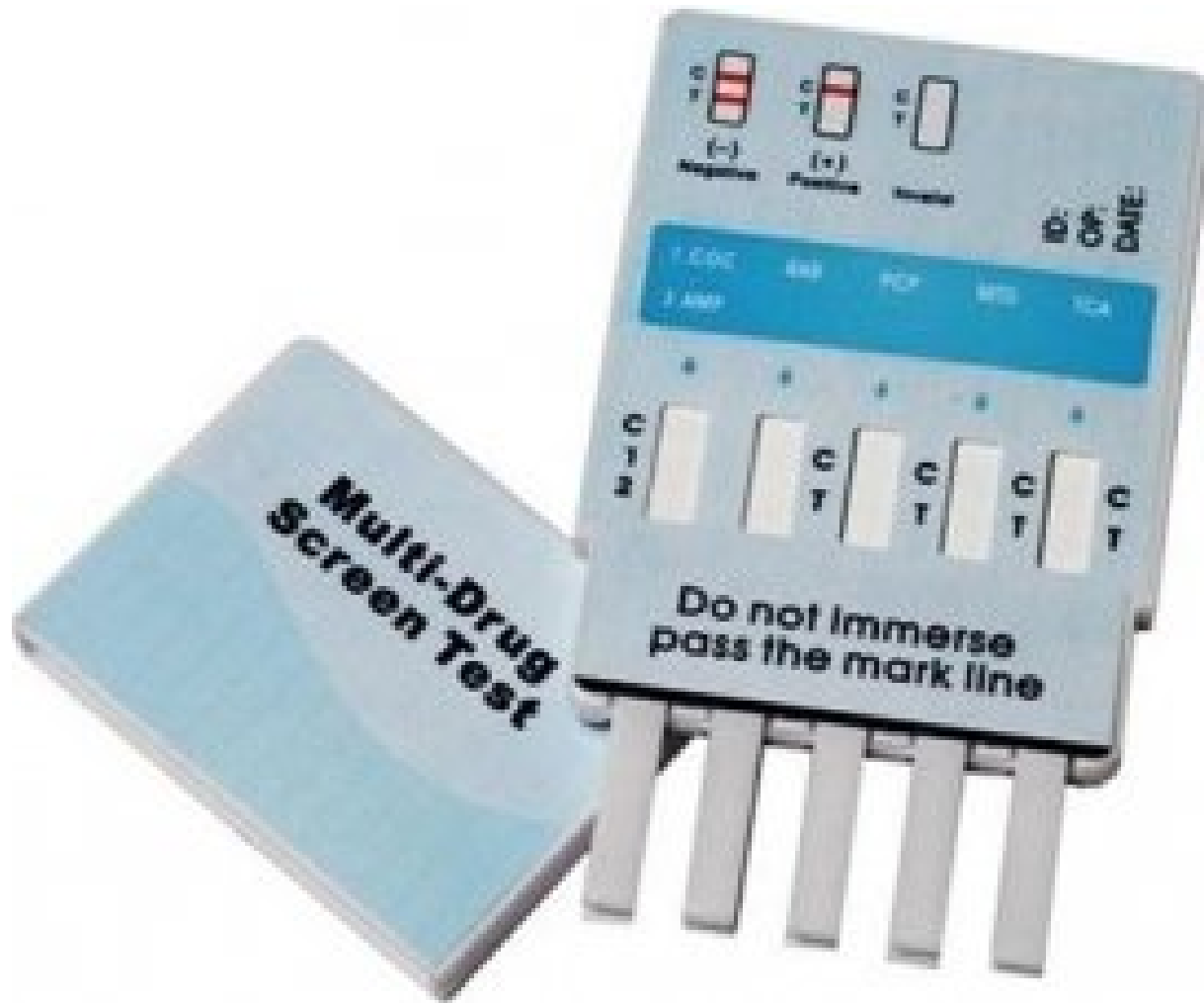
Chromatografische methoden

- kwantitatief: uitslag is een getal
- uitslag afhankelijk van de bepalingsgrens van de methode
- identificatie van stoffen en concentratiebepaling

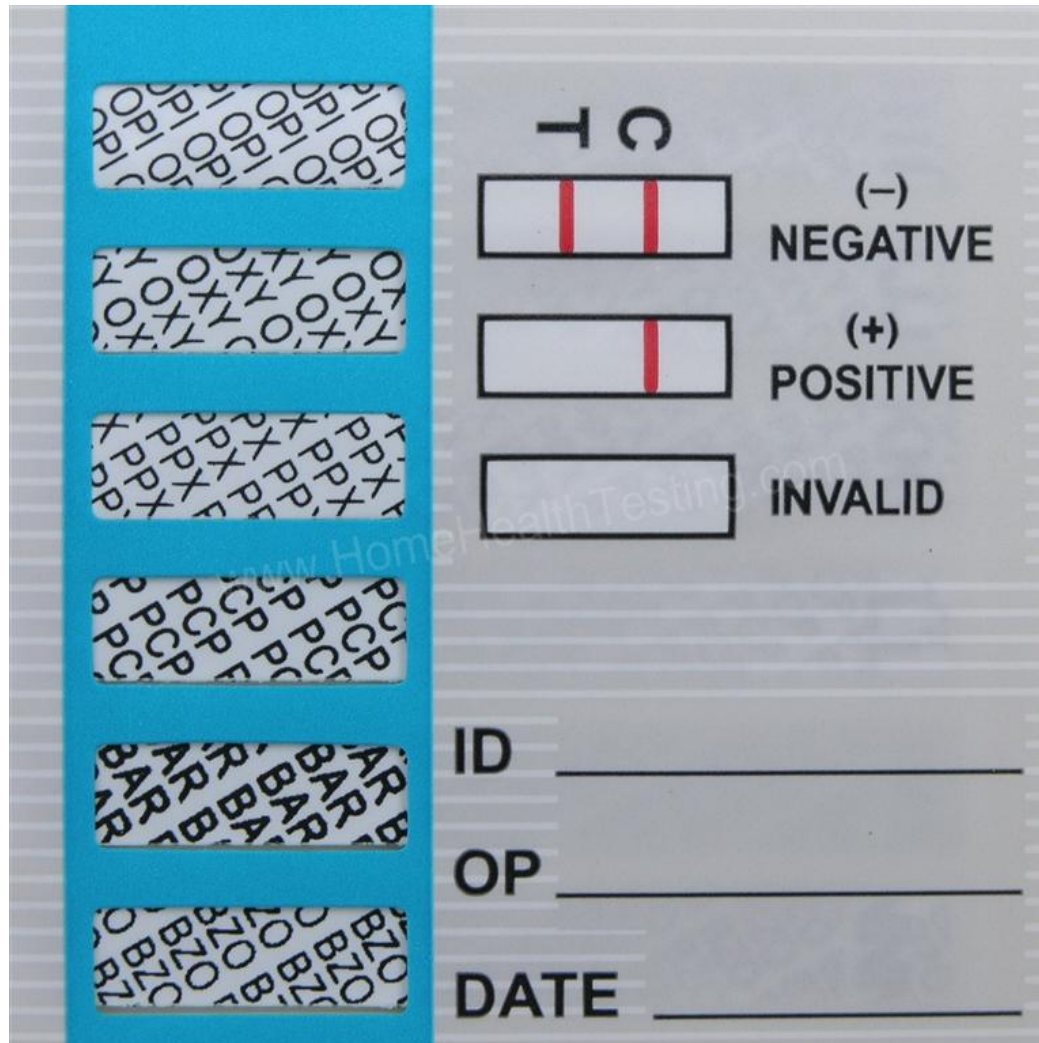
‘Sneltesten’ op druggebruik

- immunochemische methoden
 - snel en relatief goedkoop
- diverse ‘test kits’ op de markt
- beperkte gevoeligheid (sensitiviteit) en specificiteit
 - afhankelijk van afkapwaarde (cut-off)
- voorspellende waarde
 - afhankelijk van prevalentie in de doelgroep

Voorbeeld sneltest

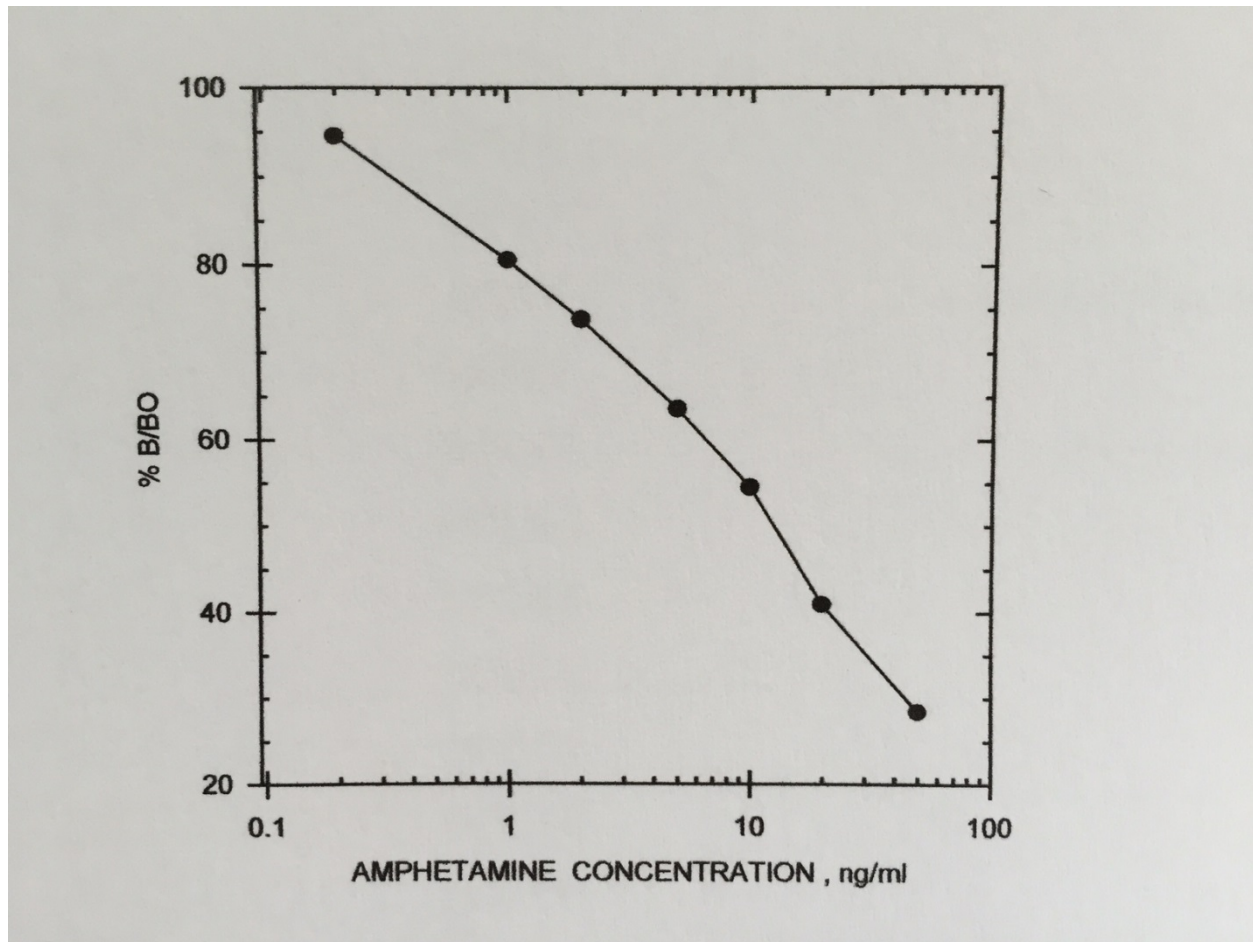


Interpretatie van uitslag



Meting van signaalsterkte

Amphetamine Ultra van Neogen^(R)



Afkapwaarde (cut-off)

- Grenswaarde voor de uitslag van een 'test'
 - \geq grenswaarde: positief
 - $<$ grenswaarde: negatief
- Sensitiviteit en specificiteit van een 'test' worden bepaald door:
 - (kruis)reactiviteit van antilichaam met stof
 - afkapwaarde (vaak door fabrikant vastgelegd)

2×2 tabel

	aanwezig	niet aanwezig
test positief	echt positief	fout positief
test negatief	fout negatief	echt negatief

afkapwaarde

2×2 tabel

	aanwezig	niet aanwezig	
test positief	echt positief	fout positief	EP + FP
test negatief	fout negatief	echt negatief	FN + EN

afkapwaarde

EP + FN

FP + EN

2×2 tabel

	aanwezig	niet aanwezig
test positief	echt positief	fout positief
test negatief	fout negatief	echt negatief

afkapwaarde

$$\frac{EP}{EP + FP}$$

$$\frac{EN}{FN + EN}$$

$$\frac{EP}{EP + FN}$$

$$\frac{EN}{FP + EN}$$

2×2 tabel

	aanwezig	niet aanwezig	
test positief	echt positief	fout positief	PPV
test negatief	fout negatief	echt negatief	NPV
	sensitiviteit	specificiteit	

afkapwaarde

Definities

- sensitiviteit $EP/(EP+FN)$
- specificiteit $EN/(FP+EN)$
- voorspellende waarde van positieve testuitslag
 $PPV = EP/(EP+FP)$
- voorspellende waarde van een negatieve testuitslag:
 $NPV = EN/(FN+EN)$
- prevalentie $(EP+FN)/(EP+FP+FN+EN)$
- nauwkeurigheid $(EP+EN)/(EP+FP+FN+EN)$

Foute uitslagen

- Fout-positieve uitslagen: test onvoldoende specifiek
 - **reactiviteit met een irrelevante stof te hoog**
- Fout-negatieve uitslagen: test onvoldoende gevoelig
 - **reactiviteit met een relevante stof te laag**
 - concentratie te laag (verdund monster)
 - verstoringen van de bepaling (bijv. bleekwater, nitriet)

(Kruis)reactiviteit

Neogen^(R) Methamphetamine-MDMA en Amphetamine

Stof	kruisreactiviteit (%)	
	Meth-MDMA	Amphetamine
PMMA	600	0,2
d-methamfetamine	100	688
l-methamfetamine	10	
d-amfetamine	0,8	100
MDMA	321	1
MDA	2	0,4
Mephedron	0,9	0,04
PMA	5	0,1
4-FA	?	?

Minder fout-positieve uitslagen

- meer specifieke test
 - meer specifieke antilichamen
 - EN vergroten: afkapwaarde verhogen

	aanwezig	niet aanwezig
test positief	echt positief	fout positief
test negatief	fout negatief	echt negatief

afkapwaarde

Minder fout-positieve uitslagen

- meer specifieke test
 - meer specifieke antilichamen
 - EN vergroten: afkapwaarde verhogen

	aanwezig	niet aanwezig
test positief	echt positief	fout positief
test negatief	fout negatief	echt negatief

afkapwaarde

sensitiviteit ↓ specificiteit ↑

Minder fout-negatieve uitslagen

- meer sensitieve test
 - (hydrolyse van geconjugeerde verbindingen)
 - EP vergroten: afkapwaarde verlagen

	aanwezig	niet aanwezig
test positief	echt positief	fout positief
test negatief	fout negatief	echt negatief

afkapwaarde

Minder fout-negatieve uitslagen

- meer sensitieve test
 - (hydrolyse van geconjugeerde verbindingen)
 - EP vergroten: afkapwaarde verlagen

	aanwezig	niet aanwezig
test positief	echt positief	fout positief
test negatief	fout negatief	echt negatief

afkapwaarde

sensitiviteit ↑ **specificiteit** ↓

Prevalentie 0,90

- bij sensitiviteit en specificiteit: 0,90
 - PPV : $810/820 = 99\%$
 - NPV : $90/180 = 50\%$

	aanwezig	niet aanwezig	
test positief	810	10	820
test negatief	90	90	180
	900	100	1000

afkapwaarde

Prevalentie 0,50

- bij sensitiviteit en specificiteit: 0,90
 - PPV : $450/500 = 90\%$
 - NPV : $450/500 = 90\%$

	aanwezig	niet aanwezig	
test positief	450	50	500
test negatief	50	450	500
	500	500	1000

afkapwaarde

Prevalentie 0,10

- bij sensitiviteit en specificiteit: 0,90
 - PPV : $90/180 = 50\%$
 - NPV : $810/820 = 99\%$

	aanwezig	niet aanwezig	
test positief	90	90	180
test negatief	10	810	820
	100	900	1000

afkapwaarde

Voorspellende waarde van een test

- verhogen van de afkapwaarde
 - toename van de specificiteit
 - maar ten koste van het aantal fout-negatieven
- verlagen van de afkapwaarde
 - toename van de sensitiviteit
 - maar ten koste van het aantal fout-positieven
- bij afnemende prevalentie
 - afname van de PPV
 - toename van de NPV

Keuzecriteria

- hoge afkapwaarde: grote specificiteit
 - als de diagnose/verdenking gemist mag worden
 - als fout-positieve uitslagen schadelijk/ongewenst zijn
- lage afkapwaarde: grote gevoeligheid
 - als de diagnose/verdenking niet gemist mag worden
 - als fout-negatieve uitslagen schadelijk/ongewenst zijn
- bevestigingsonderzoek
 - als de diagnose niet gemist mag worden én fout-positieve uitslagen schadelijk/ongewenst zijn

Doelgroepen

- forensisch
 - strafzaken
 - penitentiaire inrichtingen
- klinisch
 - acute vergiftigingen
 - drugshulpverlening
- civiele zaken
 - workplace drug testing

Onderzoek op druggebruik

aanbevolen afkapwaarden, urine-onderzoek

Stof	concentratie (ng/ml)
amfetaminen	500
benzodiazepinen	200
cannabis (THC-COOH)	50
cocaïne (benzoylecgonine)	300
opiaten (totaal)	300
methadon	300
barbituraten	200

MDI en sneltesten

- MDI: hoge prevalentie van druggebruik
 - de vooraf-kans is groot
- sneltesten
 - voorspellende waarde van een positieve testuitslag is hoog: versterkt verdenking van gebruik
 - geen conclusies mogelijk over de aanwezige stoffen en de ernst van een intoxicatie

Conclusies sneltesten

- snel, relatief goedkoop
- doel
 - het verkrijgen van een verdenking of het versterken van een bestaande verdenking
- toepassing
 - in de kliniek, bij de lijkschouw, in het wegverkeer
- geen conclusies mogelijk over identiteit en concentratie van aanwezige stoffen
 - geringe toegevoegde waarde voor de MDI