

Critically Appraised Topic:
Laboratoriumdiagnostiek bij de geïntoxiceerde patiënt op spoedgevallen.

Author	Dr. Ceyssens Clara
Supervisor	Apr. K. Desmet
Search verified by	Dr. J.Frans
Date	8/6/2004
Expiry date	8/6/2006

1. Clinical bottom line:

1. Slechts beperkt aantal testen moeten uitgevoerd worden bij acut geïntoxiceerde patiënt, (waar het resultaat invloed heeft op het management van de patiënt, specifiek antidotum beschikbaar is...).

(Zie bijlage 1)

Bepalingen zijn sterk afhankelijk van epidemiologische gegevens (vb geen bepalingen van PCP en propoxyfeen te UZ Leuven).

2. TAT: De ideale TAT (turnaround time) voor toxicologische testen in de acute setting (Tier 1 van NACB, art1) is < 1uur (B). De NPIS (art 2) neemt een iets grotere TAT van < 2 uur met uitzondering van enkele testen (bijlage 2). Er is nog onduidelijkheid vanaf wanneer TAT start (specimen afname? aankomst in labo?). Een snel staalleveringssysteem moet voorzien zijn (vb. pneumatische buizenpost). Een navraag op spoedgevallen (UZ Gasthuisberg) bracht geen problemen aan het licht in verband met de TAT.

3. Zo de patiënt niet in acute distress is, is de meeste toxicologische testing in de acute setting niet noodzakelijk

3. Een volledige toxicologische screening is zelden noodzakelijk.

4. Maagvocht bepalingen passen niet in de acute setting (A).

5. GC/MS heeft zelden een plaats in de acute setting (> TAT), uitzondering hierop zijn de GC-bepaling bij methanol en ethyleen glycol (B).

Wat met organofosfaten of carbamaten? De NACB (art 1) zegt in hun richtlijnen dat pseudocholesterase bepaling voor testing van blootstelling een TAT van 4 uur zou moeten hebben (B) en rbc-cholinesterase een TAT van 24-48 uur. De NPIS (art 2) neemt iets nauwere marges met een TAT voor pseudocholesterase van 3 uur en een TAT voor rbc-cholinesterase van 6 uur gedurende de dag. Over de bepaling via GC/MS worden er geen richtlijnen gegeven.

5. Beperkingen (sensitiviteit en specificiteit, cutoffs, kruisreactiviteit) van immunoassays moeten bij de aanvragende arts gekend zijn voor de resultaten correct te kunnen interpreteren. Een negatief resultaat sluit de aanwezigheid van drugsabuses niet uit. Er moet een lijst met kruisreactiviteit beschikbaar zijn. Cutoff concentraties voor assays op de werkvloer zijn niet altijd adequaat voor klinische tests (A). Immunoassays moeten nog op punt gesteld worden voor goed klinisch gebruik.

Bij de rapportage van de uitslagen moet gemeld worden dat het hier over een screeningstest gaat (A).

6. Over het al dan niet bevestigen van een positieve immunoassays (screeningstest) is er ook nog geen éénduidigheid. De NACB schrijft dat bevestiging via GC/MS soms aangewezen is (medico-legale of sociale aspecten verbonden aan het resultaat) maar niet routinematig dient te gebeuren (A). In België moet een positieve immunoassay bevestigd worden om terugbetaling van het RIZIV te verkrijgen. De slechte specificiteit van de immunoassays, de sociale en medico-legale aspecten verbonden aan foutieve resultaten en de extra controle van de immunoassays door de bevestigingsmethode worden ook hier aangebracht.

7. Toxicologische sneltesten hebben zowel voor-als nadelen (bijlage 3 en bijlage 4) en moeten aangepast zijn voor medisch gebruik (met zelfde beperkingen als immunoassays). Het gebruik van sneltesten is afhankelijk van het ziekenhuis/laboratorium. De invoering hiervan moet geëvalueerd worden door een klinisch bioloog toegelegd op de 'drugs-of-abuses' testing. Er moet een uitgebreide kost-baten analyse uitgevoerd worden en er moet een adequate training voor de uitvoering van de testen gegeven worden wanneer deze testen buiten het laboratorium uitgevoerd worden. De test moet voldoen aan de kwaliteitseisen kwaliteitscontroles, gekalibreerd zijn... De test moet geëvalueerd worden naar zijn geschiktheid voor de uit te voeren analyses. Meerdere studies over de voor- en nadelen van sneltesten zijn er uitgevoerd (kostprijs, invloed op verblijftijd op spoedgevallendienst, TTAT(therapeutic turnaround time), ...). Vaak met verschillend resultaat. Het al dan niet invoeren van sneltesten is ook afhankelijk van de technische mogelijkheden van het laboratorium. Elk laboratorium moet dit individueel evalueren bij de invoering van een toxicologische sneltest.

Toxicologische sneltesten worden in UZ Gasthuisberg niet uitgevoerd (huidige situatie is goed, balans tussen voor- en nadelen). De invoering van sneltesten is eerder van toepassing in laboratoria zonder geautomatiseerde immunoassays.

2. Clinical/ Diagnostic scenario:

Toxicologische investigaties worden uitgevoerd in de acute setting. Deze testen hebben een belangrijke organisatorische als financiële impact op het laboratorium. Vaak is er onduidelijkheid over aanvragen van toxicologie in acute setting. Welke aanvragen zijn hier gerechtvaardigd?

Hoe zit het met sneltesten bij acute intoxicaties?

3. Questions:

Bij een patiënt die zich meldt met een acute intoxicatie, welke laboratoriumdiagnostiek is hierbij verantwoord/noodzakelijk en heeft invloed op het therapeutisch beleid van de patiënt?

4. Search terms:

Mesh-Terms:“ poisoning, screening, toxicology, laboratory”
- Sumsearch - Pubmed (Engelstalig vanaf 1966; systematic review, clinical queries using research methodology filter; therapy-specificity-sensitivity) and related articles - Up to date; online 2004 - NCCLS guidelines - www.clintox.org/AcademyLinks/Toxicology.cfm - www.ngc.org

5. Relevant Article(s)/ references:

1	Guidelines: Wu AHB, McKay C, Broussard LA, Hoffman RS, Kwong TC, Moyer TP et al. Clinical Chemistry 2003; 49(3):357-79. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Recommendations for the use of laboratory test to support poisoned patients who present to the emergency department.
2	Guidelines: National poisons information service and association of clinical Biochemist. Laboratory analyses for poisoned patients: joint position paper. Ann Clin Biochem 2002; 39: 328-39.
3	Guidelines NCCLS: Shoemaker MJ, Chairholder PD, Earley RJ et al. Urine drug testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline. NCCLS 1999 volume 19 number 6. Dubowski KM, Field PH, Frajola W, et al. Blood alcohol testing in the clinical laboratory; Approved Guideline. NCCLS 1997 volume 17 number 14. Bowers LD, Armbruster DA, Cairns T, et al. Gas Chromatography/Mass spectrometry (GC/MS) confirmation of drugs; Approved Guideline. NCCLS 2002 volume 22 number 22.
4	Guidelines: Point of care testing guidelines. Revised guidelines issued by the Joint Working Group on Quality Assurance. ACB News 1999;433:13-23.
5	Review: Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, Corbridge TC. Critical care review. Adult toxicology in critical care. Part I: General approach to the intoxicated patient. Chest 2003; 123: 577-92.
6	Review: Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, Corbridge TC. Critical care review. Adult toxicology in critical care. Part II: Specific poisonings. Chest 2003; 123: 897-922.
7	Review: Hammett-Stabler CA, Pesce AJ, Cannon DJ. Urine drug screening in the medical setting. Clinica Chimica Acta 2002; 315: 125-35
8	Review: Wolff K, Farrell M, Mardsen J, Monteiro MG, Ali R, Welch S, Strang J. A review of biological indicators of illicit drug use, practical considerations and clinical usefulness. Addiction 1999; 94(9): 1279-98.
9	Review: Fermann GJ, Suyama J. Clinical laboratory in emergency medicine. Point of care testing in the emergency department. The Journal of Emergency Medicine 2002; 22: 393-404.

10	Review: George S, Braithwaite RA. Use of on-site testing for drugs of abuse. Clinical Chemistry 2002; 48(10): 1639-46.
11	Review: Hoffman RJ, Nelson L. Rational use of toxicology testing in children. Current Opinion in Pediatrics 2001; 13: 183-188.

1	<p>- Indeling in Tier 1 (bijlage 5 kolom 1) en Tier 2 (bijlage 6) testen</p> <p>Tier 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwantitatieve serum testen (A) en kwalitatieve urine testen (B) • Klinisch relevante testen, aanvaardbare analytische assays , direct impact op management/beslissingen voor patiëntenzorg • Patiënt niet in acute distress: meestal geen toxicologische testen noodzakelijk • TCA, benzodiazepines: niet in tier1, om wille van slechte sensitiviteit en specificiteit • TAT: 1 uur <p>Tier 2 (A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Producten met minder toxiciteit of moeilijk te meten in acute setting • Bij deterioratie van patiënt en zo tier 1 testing negatief, overgaan naar tier 2 testing • Niet in acute setting, na stabilisatie van patiënt, gespecialiseerde toxicologische input. <p>- THC, LSD, methaqualone, ibuprofen en cotinine niet in acute setting (A).</p> <p>- Drug testing afhankelijk van epidemiologie</p> <p>- Niet enkel baseren op toxidromen (A).</p> <p>- Geen rol voor maagvocht in acute setting (A).</p> <p>- Immunoassays:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beperkingen moeten voor de clinici gekend zijn (crossreactiviteit, lage sensitiviteit en specificiteit). • Beperkingen assays voor benzodiazepines, opiaten, amfetamines. • Bevestiging met GC/MS: medico-legaal, sociaal, identificatie, niet routinematig (A) <p>- GC/MS: niet in acute setting, om wille van >TAT, kostprijs, impact op management</p> <p>- Methanol/Ethyleen glycol: GC (B)</p> <p>- Bij hoge osmol gap: verdere investigatie voor alcoholen/andere agentia (B), normale gap sluit het niet uit.</p> <p>- Isopropyl alcohol en propyleen glycol; GC voor identificatie.</p> <p>- Paracetamol: kwantitatieve serum/plasma test bij patiënten met chronisch abuses of intentioneel drug ingestie. (A)</p> <p>- Salicylaten: afhankelijk van kliniek, zuur-base afwijkingen (A).</p> <p>- Cyanide-hydrogeen sulfide: klinische diagnose, bloedcollectie voor latere bepaling (A).</p> <p>- Anticoagulantia: geen nood voor bepaling (A).</p> <p>- Lood: niet in acute setting (A).</p> <p>- Ijzer: in acute setting (a);</p> <p>- Arseen/kwik: 12-24 uur urine collectie, TAT 48 uur (A).</p> <p>- Sporelementen: onvoldoende gevalideerde testen (B).</p> <p>- Pesticiden: pseudocholinesterase testing voor screening blootstelling, niet voor monitoring therapie (B).</p>
---	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Inhalantia: geen aanvaardbare laboratoriumtesten (A). - Methemoglobinemie: co-oximeter
2	<ul style="list-style-type: none"> - Elk labo (met spoedgevallendienst) moet supportive investigaties (bijlage 7) kunnen uitvoeren. - 2 soorten specifieke assays: <ul style="list-style-type: none"> • Groep 1: moeten beschikbaar zijn in elk ziekenhuis met een TAT van 2 uur (bijlage 5 kolom 2) • Groep 2: specialistische of onfrequente assays, noodzakelijk voor patiëntenmanagement maar zelden nodig. Afspraken interhospitaal noodzakelijk voor de bepaling (bijlage 2) - Toxicologische screening enkel onder zeer specifieke omstandigheden
3	<ul style="list-style-type: none"> - Urine drug testing en bloed alcohol testing: specimen collectie en processing, analyse, kwaliteitscontrole tot weergave en interpretatie van de resultaten. - GC/MS: gestandaardiseerde uitvoering voor kwantificatie en identificatie drugs of drugs metabolieten.
4	<ul style="list-style-type: none"> - Guidelines over de uitvoering, installatie, monitoring van sneltesten op bloed, urine en stoelgang.
5	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnose geïntoxiceerde patiënt: <ul style="list-style-type: none"> • Anamnese, KOZ • Laboratorium: anion gap, osmol gap, oxygen saturatie gap, toxicologische bepalingen, tox. consultatie • Ondersteunende maatregelen: ABC, coma cocktail • Preventie van absorptie: emesis, maaglediging, actieve kool, catharsis, bowel-irrigation • Toename van de eliminatie • Extracorporale verwijdering van toxines: hemodialyse, hemoperfusie, hemofiltratie • Antidota
6	<ul style="list-style-type: none"> - Paracetamol: <ul style="list-style-type: none"> • Rumack-Matthew: minimum 4 uur na inname (cave: zeer laattijdige meting, chronische inname, slow-release preparaten, alcoholici...) - Alcoholen: <ul style="list-style-type: none"> • Metabole acidose, gestegen anion gap, gestegen osmol gap: methanol, ethyleen glycol - Amfetamines: ondersteunende therapie - Barbituraten: ondersteunende therapie - Benzodiazepines: actieve kool, flumazenil, maaglediging - β-blokkers: initieel ondersteunende therapie. - Calcium kanaal blokkers: maaglavage, opvullen... - CO: O₂ - Cocaine: ABC, aanvallen, hyperthermie en agitatie behandelen - cyanide: snelle start therapie (O₂, decontaminatie, nitrieten, natriumthiosulfaat (vit B12, antidotum) - TCA: ondersteunende therapie, ECG - GHB: ondersteunende therapie - Lithium: ondersteunende therapie - Methemoglobine: ondersteunende therapie en verwijdering toxische agentia - Opioïden: klinische diagnose, naloxone respons, ondersteunende therapie - Organofosfaten en carbamaten: (SLUDGE), ondersteunende therapie, atropine,

	pralidoxime - Phencyclidine: ondersteunende therapie, actieve kool - Salicylaten; gastrische lavage, actieve kool, bicarbonaat - SSRI: ondersteunende therapie - Theophylline: gastische lavage, actieve kool, hemoperfusie/dialyse, symptomatisch
7	- Immunoassays: kort TAT, lagere kostprijs als bevestigingstesten maar lage specificiteit - Kosteffectiviteit: <ul style="list-style-type: none"> • Voor laboratorium; geautomatiseerde immunoassays zijn goedkoper in vergelijking met chromatograaf (werktijd). Nadeel is dat de menu's gemaakt zijn voor het werkmilieu. • Voor kliniek: lage impact van resultaat van de test op de therapie - Misinterpretatie van de testen (cutoff, lage specificiteit, negatief resultaat...) - Screening van agentia waarvoor antidotum is of specifieke therapeutische interventie - Slechte zelfrapportage van patiënt over inname - Urine: excretietijd is verschillend (moeilijkere interpretatie) - Serum: berekening voor antidotum en wanneer relatie bestaat tussen klinische symptomen en serum concentratie. - weinig literatuur die nut en kosteffectiviteit van sneltesten bekijken
8	- TAT voor acuut geïntoxiceerde patiënt moet < 1 uur - Urine: <ul style="list-style-type: none"> • staalinformatie noodzakelijk • een positief resultaat van een immunoassays wordt best bevestigd door TLC, GC of LC • belang van cutoff levels (afhankelijk van innametijd) • sneltesten: + : snel, simpel - : subjectieve interpretatie (kleuromslag), soms afwezigheid van positieve controle • metabolieten van drugs in urine zijn soms moeilijk/niet te detecteren (benzo's, opiaten) bloed: <ul style="list-style-type: none"> • kwantitatieve analyses (LC, TLC, GC/MS, immunoassays) • sommige producten hebben een snelle eliminatie uit bloed
9	POCT op spoed: <ul style="list-style-type: none"> • zou kortere verblijftijd kunnen geven • zou afname van TTAT ('therapeutic turnaround time') inhouden maar niet noodzakelijk van LOS ('length of stay') • opgeleid personeel noodzakelijk • kost?
10	- Voor- en nadelen POCT voor drugs (bijlage 3) - Voor en nadelen laboratorium testing voor drugs (bijlage 4) - POCT kan een dure en potentieel inaccurate manier zijn voor toxicologische testing
11	- Testen voor geïntoxiceerde patiënt: <ul style="list-style-type: none"> • glucose, pulse oximetry, paracetamol, elektrolyten, anion gap, ECG • infrequent: serum osmolaliteit, osmol gap, hemoglobine co-oximetrie, gerichte toxicologische laboratorium diagnostiek • Tox screening: zowel neg als positief resultaat heeft beperkte bijdrage - kwantitatieve testen: invloed op patiënten management in tegenstelling tot kwalitatieve screening

6. Kritische testevaluatie:

Analytische performantie

- **Preanalytische factoren:**

Urine wordt het meest gebruikt als specimen bij drug testing. Verschillende voor- en nadelen zijn hiermee verbonden.

De staalname van urine is meestal eenvoudig. Drugs en drugsmetabolieten zijn relatief stabiel in urine en vaak in een hogere concentratie aanwezig in vergelijking met ander biologisch materiaal. De drugconcentratie in urine correleert niet met de concentratie in andere lichaamsvochten en is o.a. afhankelijk van de vochtinname, diurese, metabolisme van drugs, tijdsduur tussen inname en staalafname,... Onderhoudsmedicatie moet gekend zijn.

De stalen worden best bewaard op 2-8° C gedurende enkele dagen, op -5°C of lager gedurende een langer periode.

- **Analytische factoren:**

De TAT van screeningstesten in de acute setting varieert van 1 tot 2 uur voor de meeste testen. Hierop zijn er enkele uitzonderingen.

Het uitvoeren van POCT is afhankelijk van de technische capaciteit van het ziekenhuis. De cutoff concentratie moet voor elke drug afzonderlijk bepaald worden voor gebruik in klinische setting. POCT hebben vaak cutoffs voor bepalingen op de werkvloer, een grondige evaluatie hiervan is noodzakelijk voor men deze invoert.

Diagnostische performantie

Immunoassays hebben grote beperkingen op het gebied van sensitiviteit en specificiteit. De crossreactiviteit van sommige drugs-assays, komt vaak ten koste van de accuraatheid.

Klinische impact

Over de diagnostische en therapeutische impact van het invoeren van POCT zijn er verschillende studies verschenen maar vaak met discordante resultaten.

Organisatorische impact

Zie klinische impact

Financiële impact

Het al dan niet invoeren van POCT of geautomatiseerde immunoassays moet door elk laboratorium afzonderlijk geëvalueerd worden. De kostprijs bij benadering van een (negatieve) toxicologische screening bedraagt 211 €.

7. Comments:

1. NACB guidelines (art 1):

- Er is een indeling in 'Tier 1' en 'Tier 2' testen.
Tier 1 testen zijn voor in de acute setting bestaande uit kwantitatieve serum assays en kwalitatieve urine assays.
Urine assays: Is niet zo urgent in vergelijking met serumassays.
Is afhankelijk van de epidemiologie (vb. Propoxyfeen, PCP).
Artsen moeten beperkingen kennen van assays (problemen met sensitiviteit en specificiteit).
Een TCA urine assay mag niet de enige evidentie zijn voor een intoxicatie (verdacht ECG).
Barbituraten, cocaïne, opiaten, amfetamines, propoxyfeen, PCP, TCA worden voorgesteld door NACB met inachtnaam van de vorige punten.
Tier 2 drugs testing worden enkel uitgevoerd nadat de patiënt gestabiliseerd is en na gespecialiseerde toxicologische evaluatie van arts (A), niet in acute setting.
- De kwalitatieve urine worden bij de 'Tier 1' bepalingen gezet (B). De beperkingen van de immunoassays worden hier ook wel bij besproken. Benzodiazepines worden niet in de 'Tier 1' gezet omwille van de beperkingen van de immunoassays. De NACB vermeldt echter niet welke cutoffs zij nemen bij de evaluatie van de immunoassays. Cutoffs voor testen op de werkvloer zijn hoger ingesteld. Zo deze cutoffs ook in de klinische setting wordt gebruikt geeft dat dus een lage sensitiviteit.
- Methadon wordt niet vermeld in de lijst van NACB bij de uit te voeren testen.
- Ze beschrijven dat de meeste toxicologische testen niet noodzakelijk zijn wanneer de patiënt niet in 'acute distress' is. Ze geven echter geen beschrijving wat ze onder acute distress verstaan en welke testen dan eventueel toch gerechtvaardigd zouden zijn.
- Beperkingen (sensitiviteit en specificiteit, cutoff, kruisreactiviteit) van immunoassays moeten bij de aanvragende arts gekend zijn voor de resultaten correct te kunnen interpreteren. Om deze reden nemen ze benzodiazepines niet op in hun lijst met uit te voeren testen.
De immunoassays voor amfetamines zouden een breed spectrum van amines moeten bezitten, waaronder ook efedrine, pseudoefedrine en fenypropalolamine (eetlustremmers, decongestiva...) (A). In België komen deze intoxicaties echter minder frequent. Toevoegen van deze amines zou hier ten koste komen van de specificiteit.
Immunoassays voor opioïden zouden niet enkel morfine en codeïne mogen detecteren maar ook synthetische opiaten (B). Deze immunoassays zijn echter nog niet beschikbaar.

2. NPIS (art 2):

- Indeling in 'groep 1' en 'groep 2' testen.
Groep 1 zijn testen die elk ziekenhuislaboratorium met een spoedgevallendienst zelf moet kunnen uitvoeren.

Groep 2 zijn testen voor onfrequente assays waarvoor interlaboratorium afspraken mogen gemaakt worden zo deze niet uitgevoerd worden in het eigen laboratorium

- NPIS neemt paraquat (kwalitatief) op in zijn lijst voor uit te voeren in de acute setting. In Amerika (NACB) komt paraquat blootstelling echter zeer zelden voor en staat het dan ook niet vermeld in hun Tier 1 (bijlage 5 kolom 1)
- Ze vermelden enkel het gevaar van de mogelijks foute interpretatie van immunoassays. Ze staan niet vermeld in hun guidelines bij de uit te voeren 'acute testen'.

8. To do/ Actions:

- Mogelijke veranderingen aanvraagbon nr 3038:

- 'Toxicologische screening' verbergen in aanvraagbon
- 'screening drugs of abuse' vermelden boven deze drugs:
 - Opiaten*
 - Cannabinoïden*
 - Amfetamines*
 - Cocaine*
- Synthetische opiaten loskoppelen van opiaten.

- resultaat van immunoassays doorgeven als 'Imm scr.' (Immunologische screening)

- bij 'probleemaanvragen' van andere diensten (niet urgentiegeneeskunde), voorstellen om aanvraag te overleggen/bespreken met urgentiegeneeskunde (vb. aanvragen voor synthetische opiaten, TCA, Neuroleptica, organofosfaten/carbamaten...).

- Lijst (bijlage 1) opnemen in kwaliteitssysteem en/of informatieve rubriek van het laboratorium.

- Mogelijks een lijst met supportieve investigaties implementeren in een elektronische testgroep aanvraag.

Bijlage1

Agentia	Methode-identificatie	indicatie	tijdstip	herhaling	Klinisch significante concentratie
Carboxyhemoglobine	Art bloedgasen	CO/ rook intoxicatie.	onmiddellijk	nee	> 10 % wijst op significante blootstelling (slecht gekoppeld met outcome en ernst)*
Digoxine	Dimension Rxl	Digoxine intoxicatie.	onmiddellijk	nee	> 3 µg/l
Ethanol	Dimension Rxl	Coma van ongeken- de etiologie met ver- grote osmol gap, voor narcose, Bij ernstige intoxicatie met mogelijks dialyseenood Bij gebruik als antidotum	onmiddellijk	Om de 2 uur bij gebruik als antidota Na hemodialyse	800-1000 mg/l bij gebruik als antidota > 1800 mg/l significante toxiciteit (in de afwezigheid van andere agentia)*
Ethyleenglycol / methanol	GC	Verdacht voor inname (anamnese, metabole acidose, pH, anion gap...)	Zz, onmiddellijk	Dagelijkse monitoring voor stopzetten dialyse/antidota.	Positief
Ijzer	Modular	> 20 mg/kg ijzeringestie gedurende laatste 6 uur. Σ suggestief voor ijzerintoxicatie, ongeacht tijdstip van inname	> 4 uur na inname overdosis	nee	300 µg/dl*
Lithium	Dimension Rxl	Verdacht chronisch/acute intoxicatie	Zz, onmiddellijk bij verdenking van acute/chronische	6-12 uur bij zware intoxicatie of bij slow-release preparaten, tot	Streefwaarde: 0,4-1,5 mmol/l (12 u na inname)

			intoxicatie of bij patiënten met Σ suggestief voor intoxicatie. Na 6 uur bij a Σ acute overdosis	concentratie daalt. Na hemodialyse	
Methemoglobine	Co-oximetrie	Blootstelling aan relevante toxines	onmiddellijk	Toename Σ	> 20 % (slechte correlatie met klinische Σ)
Paracetamol	Tdx-FLx	Verdacht voor intoxicatie, Drugoverdosis waar paracetamol niet uitsluitbaar is	> 4 uur	Zz, onzekerheid over inname tijdstip	Op normogram uitzetten (Rumack-Matthew)
Phenobarbital (zo barb positief)	Dimension Rxl	Twijfel over diagnose Monitoring anti-epileptica bij neonaten	Onmiddellijk	Controle dosis bij hervatten therapie	> 50 mg/l
Salicylaten	Dimension Rxl	Enkel zo patiënt een metabole acidose heeft, verdacht voor intoxicatie, Σ suggestief voor salicylaten	≥ 2 uur zo Σ ≥ 4 uur zo a Σ	Na 2 uur bij patiënten met verdachte ernstige intoxicatie. Herhaal meting tot daling concentratie.	Therapeutische concentratie: Analgetisch en antipyretisch: < 100 mg/l Anti-inflammatoir 150-300 mg/l Manifest toxisch vanaf > 500 mg/l
Pseudocholinesterase (Organofosfaten/carbamaten)	Dimension Rxl	Verdacht voor inname	Zz, onmiddellijk	Opvolging via rbc-cholinesterase (niet in acute setting)	Mogelijks bij gedaalde waardes
Theophyllines	Dimension Rxl	Kliniek suggestief voor theophylline intoxicatie	Onmiddellijk zo klinische Σ . ≥ 4 uur zo a Σ .	Herhaling om de 2-4 uur bij ernstige intoxicatie of concentratie > 25	> 25 mg/l

				mg/l, en bij inname slow-release preparaten.	
Amfetamines	Axsym1	Bij vermoeden intoxicatie en enkel wanneer patiënt symptomatisch is.	Onmiddellijk	Nee	Te interpreteren in functie van kliniek en tijdstip inname
Barbituraten	Axsym1	Bij vermoeden intoxicatie en enkel wanneer patiënt symptomatisch is.	Onmiddellijk	Nee	Te interpreteren in functie van kliniek en tijdstip inname
Benzodiazepines	Axsym1	Bij vermoeden intoxicatie en enkel wanneer patiënt symptomatisch is.	Onmiddellijk immunologische screening, TLC en GC/MS overdag	Nee	Te interpreteren in functie van kliniek en tijdstip inname
Cocaïne	Axsym1	Bij vermoeden intoxicatie en enkel wanneer patiënt symptomatisch is.	Onmiddellijk	Nee	Te interpreteren in functie van kliniek en tijdstip inname
Opiaten	Axsym1	Bij vermoeden intoxicatie en enkel wanneer patiënt symptomatisch is.	Onmiddellijk	Nee	Te interpreteren in functie van kliniek en tijdstip inname
Paraquat	urine spot test	Verdacht voor inname	Zz, onmiddellijk	Herhaal zo initieel staal (afgenomen < 4 uur na inname) negatief was	positief

Synthetische opiaten	GC/MS	Bij vermoeden intoxicatie en enkel wanneer patiënt symptomatisch is.	Zz, staalafname met uitvoering analyse tijdens werkuren	Nee	Te interpreteren in functie van kliniek en tijdstip inname
TCA	TLC (GC/MS)	Bij klinisch vermoeden van intoxicatie (verdacht ECG)	Zz, staalafname met uitvoering analyse tijdens werkuren	Nee	Te interpreteren in functie van kliniek en tijdstip inname
Neuroleptica	TLC (GC/MS)	Bij vermoeden intoxicatie en enkel wanneer patiënt symptomatisch is.	Zz, staalafname met uitvoering analyse tijdens werkuren	Nee	Te interpreteren in functie van kliniek en tijdstip inname
Organofosfaten/carbamaten	GC/MS	Verdacht voor inname	Zz	Opvolging via rbc-cholinesterase (niet in acute setting)	positief

Zz: zeldzaam

Σ: symptomen

Uitzonderingen of 'probleemaanvragen' (met in het bijzonder 'Synthetische opiaten', 'TCA', 'Neuroleptica' en 'Organofosfaten/carbamaten') slechts uitvoeren na overleg urgentieartsen.

Referentiewaarden:

Ann Clin Biochem 2002; 39:328-39*

The National Academy of Clinical Biochemistry, Standards of Laboratory Practice, Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring Services, 1999.

Bijlage 2

Acetylcholinesterase	TAT 3 uur, rbc cholinesterase: TAT 6 uur tijdens de dag (therapie)
Carbamazepine	enkel zo twijfel in diagnose, multiële dosissen actieve kool: TAT 2 uur
Ethyleen glycol	TAT 4 uur
Zware metalen	(TAT 24u)
Methotrexaat	TAT < 24 uur
Paraquat (kwantitatief plasma)	Zo kwalitatieve analyse urine pos, niet in acute situatie
Phenobarbital	Enkel wanneer twijfel over diagnose, therapeutisch bij neonaten. TAT: 2-4 uur
Phenytoïn	Zeldzaam geïndiceerd, twijfel over diagnose: TAT 2 uur
Thyroxine	Niet in acute setting

Bijlage 3

Advantages and disadvantages of NPT for drugs of abuse.

Advantages

- Rapid turnaround of results because screening tests can be performed on site
- Rapid clinical action with patient actually being screened by drug worker or general practitioner
- Confidentiality of individuals assured because specimens do not need to be sent away for analysis
- Local control of all drug-testing issues
- Chain of custody is not an issue because testing is performed on site
- The person being screened can see the test being performed

Disadvantages

- Relatively high cost especially when using individual tests to create a multiple drug screen
- Limited specificity of NPT devices, especially for amphetamines and opiates
- Limited range of drug tests available (product developed for the North American market)
- Poor or nonexistent quality control of the testing devices
- Poor recordkeeping after testing with NPT devices
- Interpretation may be a problem because of the lack of specificity of the NPT devices
- Subjective interpretation of occasional poor end-point colouration
- Screening results are difficult to defend in court
- Inability to detect adulteration or falsification of specimens (e.g., diluted or adulterated samples)

Bijlage 4

Advantages and disadvantages of laboratory testing for drugs of abuse.

Advantages

- Economies of scale possible from high workloads, which lower costs per test
- Wider range of drug tests because of availability of additional chromatographic methods
- More reliable screening because of regular quality-control audit of laboratory systems
- Confirmation of results by secondary and more specific methods
- Good recordkeeping of analytical results and raw data from analytical systems
- Interpretation of results to distinguish drug use from over-the-counter medication
- Ability to detect adulteration and/or dilution of specimens
- Advice on the interpretation of analytical results is available

Disadvantages

- Slower turnaround of results because of delays in receipt of specimens for analysis
 - Transport of specimens may cause delays and problems
 - Chain-of-custody issues to ensure results can be linked to the person being tested
 - Delays in clinical action are likely because of pre- and postanalytical transport issues
 - Screening is performed remote to the person being tested
 - Budget constraints on reagents and consumables required to perform drug-screening work
-

Bijlage 5

Tier 1:NACB (art 1)	NPIS (art 2)
Ethanol	Ethanol
Salicylaten	Salicylaten
Paracetamol	Paracetamol
Salicylaten	Salicylaten
Lithium	Lithium
Theophyllines	Theophyllines
Digoxine	Digoxine
Ijzer	Ijzer
Carboxyhemoglobine	Carboxyhemoglobine
Methemoglobine	Methemoglobine
Valproaat	
Methanol	
Ethyleenglycol	
Carbamazepine	
Phenobarbital (barbituraten positief)	
Transferrine	
<i>Barbituraten</i>	
<i>Opiaten</i>	
<i>Cocaine</i>	
<i>Amfetamines</i>	
<i>Propoxyphene</i>	
<i>PCP</i>	
<i>TCA (ECG,ervaring nz)</i>	
	<i>Paraquat (kwalitatieve urine test)</i>

- kwantitatieve testen in plasma of serum
- kwalitatieve testen in urine

Bijlage 6

Tier 2: NACB (art1)
Phenothiazines
Calcium kanaal blokkers
Beta-blokkers
Hypnotica en tranquilizers
Anticholinergica
Spierrelaxantia
Antidepressiva (fluoxetine)
Behavioral drugs
'Rape' drugs
Sommige anestetica (vb ketamine)
Sommige analgetica (vb fentanyl)

Bijlage 7

Supportive investigaties
Compleet
Natrium, Kalium, ureum, creatinine
Glucose
Calcium, albumine, magnesium
INR
Leverfunctietesten
Anion gap (chloride, bicarbonaat)
Plasmaosmolaliteit, osmol gap
Arteriële bloedgassen
Creatine kinase

A = level of evidence

B = level of evidence