

# Erfassung von prä-analytischen Fehlern und Verfälschungen in der Drogenanalytik

Gottfried Muckel<sup>1</sup>, Bernd Huppertz<sup>1</sup>, Markus Backmund<sup>2</sup>, Ruprecht Keller<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kliniken der Stadt Köln, Zentrallabor, Ostmerheimerstraße 200, 51109 Köln

<sup>2</sup> Krankenhaus München-Schwabing, Abteilung Suchtmedizin, Kölner Platz 1, 80804 München

**Korrespondenzautor:** Prof. Dr. Dr. Ruprecht Keller; E-Mail: [kellerr@zentrallabor-kliniken-koeln.de](mailto:kellerr@zentrallabor-kliniken-koeln.de)

**Zusammenfassung.** Labormethoden, mit denen Probenverfälschungen im Rahmen der Drogenteste nachgewiesen werden können, werden anhand von vier Feldern besprochen: chemische Zerstörung der Drogenmoleküle, Verdünnung, Probenvertauschung und falsche parenterale Gabe von Substitutionsdrogen. Die Möglichkeiten und Grenzen der Labormethoden werden diskutiert.

**Schlagwörter:** Drogenanalytik; Verfälschungen; prä-analytische Fehler

## Abstract

### Determination of adulteration in the pre-analytical phase of drugs of abuse testing

Laboratory methods for uncovering adulteration in the analysis of drugs of abuse are presented in four different fields: destruction of drug molecules by chemicals, dilution, sample substitution and intravenous application of substitution drugs which have to be taken orally. The limits and usefulness of these laboratory methods are discussed.

**Keywords:** Drug analysis; adulteration; pre-analytic errors

## 1 Einleitung

Die Drogenanalytik bringt den Laborarzt oder klinischen Chemiker in eine ungewöhnliche Situation. Während er ansonsten als Helfer des Arztes und des Patienten auftritt, der ein gemeinsames Interesse an einer korrekten Analyse voraussetzen kann, findet er sich hier in der Rolle eines Erfüllungsgehilfen wieder, der Interessen vertritt, die gegen das Interesse oder das vermeintliche Interesse des Patienten gerichtet sein können. Wir müssen davon ausgehen, dass die Patienten häufig Versuche unternehmen, falsch negative Befunde in der Analyse von Drogen zu produzieren (Honour 1996). Durch die Akkreditierungsvorschriften und alle weiteren Maßnahmen zur Verbesserung der analytischen Qualität im Labor können grobe Messfehler heute weitgehend ausgeschlossen werden. Der überwiegende Teil der Fehler und Verfälschungen finden daher nicht im Labor, sondern vorher, in der prä-analytischen Phase, statt.

Die Analyse von Drogen ist eine häufige Untersuchung, die weit über die Therapiekontrolle von Drogensüchtigen aus Substitutionsambulanzen hinausgeht. Die Laboratorien, die auf diesem Gebiet tätig sind, unterscheiden neben der Untersuchung von Patienten aus Substitutionsambulanzen mittlerweile zwischen mindestens vier weiteren "Geschäftsfeldern":

- **Sportmedizin, Dopingkontrollen:** Diese Zusammenhänge sind durch die Skandale der letzten Zeit und die vielen

Pressepublikationen weit bekannt. Dopingkontrollen sind heute ein eigener wissenschaftlicher Zweig, der eine selbstständige und von dem anderen Bereich der Drogenteste aus Urin verschiedene Methodik bei der Analyse und Befundung verfolgt (Geyer et al. (1998).

- **Arbeitsmedizin:** Drogenuntersuchungen bei Neueinstellungen und zur Überwachung von einigen Berufsgruppen (Piloten, Eisenbahnern etc.) sind mittlerweile auch in Deutschland trotz der kritischen Haltung der Gewerkschaften weitgehend akzeptiert. Dies ist teilweise in EU-Richtlinien aufgenommen worden (Entscheidung der Kommission vom 11. August 2006, AZ (2006) 3595). In den USA sind die *work place testings* mittlerweile allgemein verbreitet und nicht mehr auf sicherheitsrelevante Berufsgruppen beschränkt (Mandatory Guidelines 1994). Man schätzt, dass jährlich ca. 5 Milliarden US-Dollar für solche Untersuchungen ausgegeben werden (Der Spiegel 42/2001).
- **Gefängnisse:** Der Anteil der Verurteilten mit langen Freiheitsstrafen, die wegen Verstößen gegen das Betäubungsmittelgesetz verurteilt werden, aber auch der Anteil der Drogenabhängigen nimmt ständig zu. Nach Auskunft der Behörden waren zum Stichtag 31.10.2004 von den 17980 Gefangenen des Landes Nordrhein-Westfalen 5785 (32%) abhängig von illegalen Drogen und 7145 (40%) abhän-

gig von illegalen und legalen Drogen. Der Umgang mit den Suchtkranken in den Gefängnissen ist widersprüchlich. Während im Justizvollzugskonzept Nordrhein-Westfalen 2002 noch die Möglichkeit einer "intensive Beratung und Betreuung suchtmittelabhängiger Gefangener" angesprochen wird, schreibt die Drogenbeauftragte der Bundesregierung in ihrem Sucht- und Drogenbericht 2003: "Repression ist die primäre drogenpolitische Strategie im Umgang mit Substanzmissbrauch und -abhängigkeit im Strafvollzug. Durch Sicherheitsmaßnahmen (z.B. Überwachungskameras, Kontrollen – z.B. Urinkontrollen, Haftraumkontrollen) und entsprechenden Konsequenzen (z.B. Wegfall von Lockerungsmaßnahmen) soll Drogengebrauch eingeschränkt werden."

- **Verkehrsmedizin:** Im Jahr 2002 ereigneten sich in Deutschland 1262 Verkehrsunfälle mit Personenschaden und 702 schwerwiegende Unfälle mit Sachschaden, bei denen illegale Drogen eine Rolle gespielt haben. Die Dunkelziffer ist hoch. Aktuelle Berechnungen gehen von ca. 100 000 Kraftfahrern aus, die regelmäßig unter Rauschgifteinfluss stehen. Häufig werden illegale Drogen mit Alkohol kombiniert (Toennes und Kauert 2000). Im Jahr 2002 wurden 10 121 medizinisch-psychologische Untersuchungen wegen "Betäubungsmittel- und Medikamentenauffälligkeit" durchgeführt, bei denen die Probanden in 51% der Fälle als ungeeignet eingestuft wurden. Im Gegensatz zu anderen Bereichen gibt es in der Verkehrsmedizin keine cutoffs für die Bewertung von Analyseergebnissen. (Als cutoff werden die Drogenkonzentrationen bezeichnet, oberhalb derer ein Urin oder sonstiges Körpermaterial als "positiv" für die betreffende Droge befundet wird. Dies hat zunächst nichts mit der analytischen Nachweisgrenze des jeweiligen Tests zu tun.) In der Verkehrsmedizin gilt eine "0-Promille-Grenze" (§24a Abs.2 StVG). In Gerichtsurteilen wurden aber auf extrem niedrige cutoff-Werte (z.B. 1 ng/ml THC, 21.12.2004, BvR 2652/03) hingewiesen.

Während bei vielen Feldern der Drogenanalytik die Repression im Vordergrund steht, ist im Falle der Substitutionstherapie die Therapieunterstützung wesentlich. Der medizinische Wert einer korrekten Drogenanalytik im Falle der Substitutionspatienten ist unzweifelhaft. Unter den therapierenden Ärzten ist eine *laissez-faire*-Haltung ("ich sehe, wenn ein Patient etwas genommen hat") immer weniger verbreitet.

Angesichts der ständig größer werdenden Bedeutung der Drogenanalytik, weit über den Kreis der Patienten aus Substitutionsambulanzen hinaus, ist es leicht verständlich, dass es eine weitgefächerte Diskussion gibt, die das Ziel hat, Tipps und Rezepte auszutauschen, die geeignet sein sollen, einen Drogentest zu verfälschen. Dabei lassen sich die folgenden Klassen von Verfälschungsmaßnahmen unterscheiden:

Zusatz chemischer Substanzen, die geeignet sein sollen, die Drogenmoleküle zu zerstören oder den immunologischen Nachweis zu behindern: Die Vielzahl der angeboten Mittel

ist unüberschaubar geworden. Die meisten angebotenen Präparate basieren auf simplen Rezepturen mit oxidierenden Substanzen. Zum Nachweis solcher Fälschungsmethoden setzt man im Labor eine "sample check"-Reaktion ein (Liu et al. 1995) – eine Testreaktion auf die Probenintegrität. Sie wird durch den Zusatz einiger chemischer Substanzen gestört. Bei ungestörtem Verlauf der sample check Reaktion kann darauf geschlossen werden, dass auch die immunologischen Nachweise der Drogen nicht gestört werden. Daneben gibt es spezifische Nachweise für oxidierende Substanzen, Nitrit, Glutaraldehyd, Säuren und Laugen etc.

**Vertauschung der Proben:** Es gibt käuflich erhältliche Kunsturine, die teilweise zusammen mit Apparaten angeboten, die über ein Schlauchsystem den Kunsturin zum Genitalbereich oder zu einem Kunstpenis führen (s. [www.urinator.com](http://www.urinator.com) oder [www.thewhizzinator.com](http://www.thewhizzinator.com)). Es wird über einen Markt für cleane Methadon- und EDDP-haltige Urine für Patienten aus Methadonanbulanzen berichtet (Schlüter 2000). Zur Vermeidung einer solchen Probenverfälschung gibt es in der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung und in anderen einschlägigen Vorschriften nichts als den allgemeinen Hinweis, dass sich der Arzt selbst davon überzeugen muss, dass der Patient keinen Beigebrauch hat (Mandatory Guidelines 1994, BTMVV 1998). In der Praxis führt dies in aller Regel zu einer Überwachung des Patienten beim Urinieren (Ball und Ross 1991).

Häufig bedarf es aber zur Probenvertauschung keines hohen technischen Aufwandes. Viele substituierende Praxen haben kein männliches Personal, das männliche Patienten auf die Toilette begleiten könnte. Viele Ärzte halten die direkte Überwachung beim Urinieren auch für eine demütigende Prozedur, die geeignet ist, das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient zu stören. Aus Österreich wurden sogar Gerichtsurteile bekannt, in denen die Überwachung beim Urinieren als ein "Beispiel für die Verletzung der Menschenwürde" benannt wurde, die "den Kernbereich der persönlichen Intimsphäre berührt" und somit ein Verstoß gegen Artikel 3 der Menschenrechtskonvention darstellt (Liebl 2002).

**Urinverdünnung:** Es ist möglich, durch extremes Trinken den Urin so stark zu verdünnen, dass die nachzuweisenden Drogen unter dem cutoff-Wert liegen können ("interne Verdünnung"). Daneben gibt es natürlich die Möglichkeit, dem Urin Wasser zuzusetzen ("externe Verdünnung"). Zur Erkennung einer Verdünnung wird allgemein empfohlen, das Urin-Kreatinin und/oder das spezifische Gewicht des Urins zu messen (Lafolie et al. 1991, Needlerman und Prvaznik 1992, George und Braithwaite 1995, Fraser et al. 2001). Es gibt eine lineare Korrelation zwischen dem spezifischen Gewicht und der Kreatinin-Konzentration (Carrieri und Trevisan 2001). Aus diesem Grund führen die meisten Laboratorien die einfach zu automatisierende Kreatinin-Bestimmung durch und messen das spezifische Gewicht nur ausnahmsweise zusätzlich.

Der Umgang mit verdünnten Proben ist uneinheitlich. Der Referenzbereich von Urin-Kreatinin ist 0,29-2,26 g/l für Frauen und 0,40-2,78 g/l für Männer (Mazzachi et al. 2000). Im Protokoll der *Substance Abuse and Mental Health Services Administration* (SAMSHA) der USA wird empfohlen, einen Urin mit einem Kreatininwert < 0,2 g/l als verdünnt anzusehen (Mandatory Guidelines 1994). Einige Autoren berichten, dass sie bei allen Urine mit einem Kreatininwert < 0,2 g/l einen niedrigeren cutoff anwenden (Fraser et al. 2001, 2003). In den meisten Laboratorien gibt es kein spezielles Protokoll für die Behandlung von verdünnten Urinen. Bei der sehr verbreiteten Messung mit Teststreifen wird diese Fälschungsmethode meistens nicht erkannt.

**Falsche Applikation der Substitutionsmittel:** Vor allem von den sog. "Take-Home"-Patienten aus Substitutionsambulanzen, aber auch von substituierten Gefangenen wird berichtet, dass mitunter Methadon oder andere Substitutionsmittel parenteral anstatt oral genommen werden. Die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung schreibt vor: "Die beschriebene Arzneiform darf nicht zur parenteralen Anwendung bestimmt sein". Deswegen wird Methadon i.d.R. in sirupartigen, stark zuckerhaltigen Lösungen abgegeben, die angeblich nicht zur parenteralen Gabe geeignet sind. Dennoch findet Missbrauch immer wieder statt.

In der vorliegenden Arbeit geben wir die Erfahrungen des Zentrallabors der Kliniken der Stadt Köln, der RUMA GmbH Köln und vieler Einsender wider. Die Möglichkeiten und Grenzen, die das Labor hat, den behandelnden Arzt auf unplausible Werte sowie prä-analytische Verfälschungen oder falsche Applikationsformen hinzuweisen, wird anhand dieser Erfahrungen demonstriert.

## 2 Materialien und Methoden

### 2.1 Messungen der verdünnten Urine

Pyridiniumchromat, Natriumnitrit, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Glutaraldehyd, 1 mol/l HCl, 1 mol/l NaOH, Natriumlaurylsulfat und Hexadecyltrimethylammoniumbromid waren von Merck, Darmstadt. Die getesteten Urine stammten aus dem Probengut des Zentrallabors der Kliniken der Stadt Köln und der RUMA GmbH, An der Wachsfabrik 25, 50996 Köln. Für die Erstellung der Verteilungskurve des Urin-Kreatinins wurde die Daten von 15978 Urinen ausgewertet, die im Zeitraum Juli 2006 bis Juni 2007 auf Kreatinin untersucht worden waren. Zur Auswertung der Drogenergebnisse wurden die Daten von 9937 Urinen herangezogen, für die Drogenuntersuchungen angefordert worden waren. 11,4% der Urine stammten aus Gefängnissen, 88,6% von Patienten aus Drogensubstitutionsambulanzen.

Die Urinuntersuchungen auf Drogen wurden mit Reagenzien der Firma Microgenics, Passau, auf einem AU 400 Ana-

lyzer, Olympus, durchgeführt wie beschrieben (Huppertz et al. 2004). Polyethylenmarker wurden appliziert und analysiert wie beschrieben (Gauchel et al. 2003). Kreatininmessungen wurden nach Moss et al. (1975) durchgeführt.

### 2.2 Untersuchung der Empfindlichkeit der immunologischen Tests auf chemische Störsubstanzen

Zur Bestimmung der Empfindlichkeit der immunologischen Tests auf Fälschungsmittel wurden je 5 Patientenurine gesammelt, deren Drogenkonzentration in der Nähe des cutoff lagen. Die Urine wurden mit einer Lösung von 1 g/ml Pyridiniumchromat auf 100 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml, 1000 µg/ml und 2500 µg/ml, bzw. mit einer Lösung von 1 g/ml Natriumnitrit auf 100 µg/ml, 250 µg/ml, 500 µg/ml, 1000 µg/ml und 2500 µg/ml, bzw. mit Glutaraldehyd auf eine Konzentration von 1 µg/ml, 2,5 µg/ml, 5 µg/ml, 10 µg/ml und 25 µg/ml, bzw. mit H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> auf eine Konzentration von 1 µg/l, 2,5 µg/l, 10 µg/l und 25 µg/l, bzw. mit 1 mol/l HCl auf pH <1, pH 2,5, pH 3 und pH 5 (Kontrolle durch pH-Papier), bzw. mit 1 mol/l NaOH auf pH 9, pH 11, pH 12,5 und pH 14 (Kontrolle durch pH-Papier), bzw. mit einer Lösung von 50 mg/ml Natriumlaurylsulfat auf 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1,0 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, bzw. mit einer Lösung von 50 mg/ml Hexadecantrimethylammoniumbromid auf 0,25 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1,0 mg/ml, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml eingestellt und anschließend auf die folgenden Drogen untersucht: Benzodiazepine, Cocain, Opiate und Cannabinoide.

### 2.3 Untersuchung zur Wirksamkeit von oralen Markern bei der Entdeckung von Probenvertauschungen

Für die Untersuchung der Probenvertauschungen wurden 55 opiatabhängige Patienten (32 Männer, 23 Frauen; Alter [Mittelwert ± SD] 36,4 ± 8,1 Jahre, bereits 24,3 ± 20,3 Monate substituiert in der Drogensubstitutionsambulanz des Krankenhaus München-Schwabing, untersucht. 37 Patienten waren mit Methadon behandelt worden (82,0 ± 41,1 mg), 10 Patienten mit Levomethadone (41,0 ± 12,7 mg) und 8 Patienten mit Buprenorphin (9,8 ± 6,9 mg). 22 Patienten stammten aus dem Take-Home-Programm. Alle verwendeten Marker und Urinkontrollen entsprachen dem routinemäßigen Vorgehen. Danach wurden alle zwei Wochen Urinkontrollen auf Drogen durchgeführt. Im Rahmen dieser Urinkontrollen wurden sporadische Sichtkontrollen vorgenommen. Alle Patienten hatten vorher eine unterschriebene Einverständniserklärung abgegeben. Die Markeruntersuchungen wurden durchgeführt wie beschrieben (Huppertz et al. 2004, Gauchel et al. 2003). Die Daten aus den Drogenuntersuchungen unter Verwendung der Marker wurden mit den vorherigen Ergebnissen ohne Marker verglichen. Zum Vergleich dieser zwei Gruppen benutzen wir einen zweiseitigen *student's t-test* mit einem p-Wert < 0,05 als Signifikanz.

**Tabelle 1:** Patientenurine, die Drogenkonzentrationen in der Region des cutoff enthielten, wurden mit aufsteigenden Mengen von Fälschungsmitteln versehen. Die Konzentration der Substanzen, die ausreichte, das Messsignal auf die Hälfte zu reduzieren, wurde dokumentiert.

Fälschungsmittel	Benzodiazepine	Kokain	Opiate	Cannabis	Nachweis durch
Chromat	1000 µg/ml	1000 µg/ml	500 µg/ml	100 µg/ml	sample check
Nitrit	> 1000 µg/ml	> 1000 µg/ml	500 µg/ml	250 µg/ml	sample check
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	5 µl/ml	5 µl/ml	5 µl/ml	2 µl/ml*	sample check*
Glutaraldehyd	10 µl/ml	5 µl/ml	5 µl/ml	5 µl/ml	sample check
Säure pH < 1	<< 1	<< 1	< 1	< 1	sample check
Lauge pH > 12	> 12	sehr starker Effekt	>> 12	> 12	sample check
Laurylsulfat	Messwert steigt	1 mg/ml	>> 5 mg/ml	1 mg/ml	sample check
Hexadecatriethylammoniumbromid	2 mg/ml	1 mg/ml	1 mg/ml	1 mg/ml	sample check

\* Der sample check zeigte eine Verfälschung nicht sicher beim Nachweis von Cannabis an.

### 3 Resultate

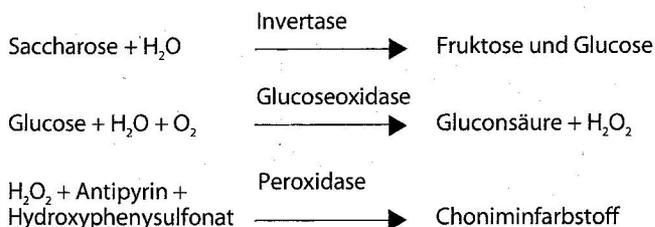
#### 3.1 Präanalytische Verfälschungen durch Zusatz chemischer Substanzen

Bei der Auswahl der chemischen Substanzen, die angeblich oder tatsächlich einen immunologischen Nachweis von illegalen Drogen stören sollen, konzentrierten wir uns auf die gebräuchlichsten, im Internet angebotenen Mittel.

Je 5 Urine, die Drogenkonzentrationen in der Nähe des cutoff aufwiesen, wurden gesammelt und mit Fälschungsmitteln versetzt: Pyridiniumchromat, Natriumnitrit, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Glutaraldehyd, HCl, NaOH, Natriumlaurylsulfat und Hexadecyltrimethylammoniumbromid. Die folgenden cutoff-Werte finden in unserem Labor Verwendung: Benzodiazepine: 200 ng/ml, Cannabinoide: 25 ng/ml, Kokain: 300 ng/ml, Opiate: 300 ng/ml. Es wurde die Konzentration an Fälschungsmitteln angegeben, bei der das Messsignal die Hälfte des Werts ohne Fälschungsmittel auswies. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 dargestellt. Mit Ausnahme von Cannabis, dessen Messung bei H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Konzentrationen von > 2 µg/l gestört wird, die durch den sample check nicht erfasst werden, wurden alle anderen Fälschungsmittel durch den sample check angezeigt.

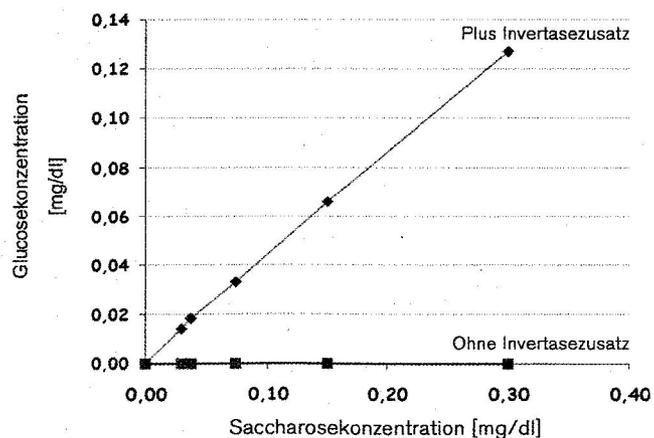
#### 3.2 Falsche Applikation der Substitutionsmittel

Bei parenteraler Gabe taucht Saccharose als intaktes Disaccharid im Urin auf. Zum Nachweis wird zunächst Saccharose durch Invertase in Glucose und Fruktose gespalten. In einer Folgereaktion wird Glucose durch die Trinderreaktion (Trinder 1969) nachgewiesen.



Im Falle eines positiven Nachweises wird die Reaktion ohne den Zusatz der Invertase wiederholt, um Glucosurien auszuschließen. Als "Neben effekt" wird hierdurch jeder Suchtkranke auf Diabetes mit Glucosurie untersucht.

Die Glucosekonzentration steigt linear mit dem Zusatz von Saccharose im Urin an (Abb. 1). In unserem Probengut sind ca. 1% der Drogenurine positiv auf Saccharose. Die Zuordnung dieses Befundes zu parenteraler Gabe ist nicht einfach möglich, da Saccharose auch aus anderen Verfälschungsmotiven im Urin auftauchen kann (Gauchel et al. 2003). Uns liegen mehrere Berichte aus Gefängnissen und Drogenambulanzen vor, in denen nach einem Saccharose-Nachweis durch Befragung der Patienten eine solche parenterale Gabe nachgewiesen werden konnte.



**Abb. 1:** Messung der Glucosekonzentration im Urin nach Saccharosezusatz mit und ohne Invertase

#### 3.3 Urinverdünnung

1053 von 9937 Urinen, die im Laufe eines Jahres auf Drogen untersucht worden waren, wiesen eine Kreatinin-Konzentration < 0,4 g/l auf und gelten deswegen als verdünnt. Nach den SAMHSA-Kriterien (< 0,2 g/l) waren 314 Urine

verdünnt. Die Abb. 2 gibt eine graphische Darstellung der Benzodiazepin-Konzentrationen bei verschiedenen Kreatinin-Konzentrationen wider.

Eine Verfahrensweise nach der Darstellung "A" würde lediglich nach den vom Hersteller angegebenen cutoff-Werten die Urine als "positiv" und "negativ" einstufen. Gleiches würde natürlich auch für die Verwendung von Teststreifen gelten, die keine quantitativen Werte liefern, sondern lediglich das Signal "positiv" oder "negativ".

Nach der Verfahrensweise von Fraser et al. (2001) würde für verdünnte Urine (Kreatinin < 0,2 g/l) ein niedrigerer cutoff gelten, der sich an der analytischen Nachweisgrenze der immunologischen Methode orientiert ("B").

In einem modifizierten Verfahren werden die cutoff-Werte bei verdünnten Urinen mathematisch nach der folgenden Formel kalkuliert:

$$\text{Kreatinin-abhängiger cutoff} = \frac{\text{regulärer cutoff (20 ng/ml)}}{0,4} * \text{Kreatinin-Konzentration in der Urinprobe}$$

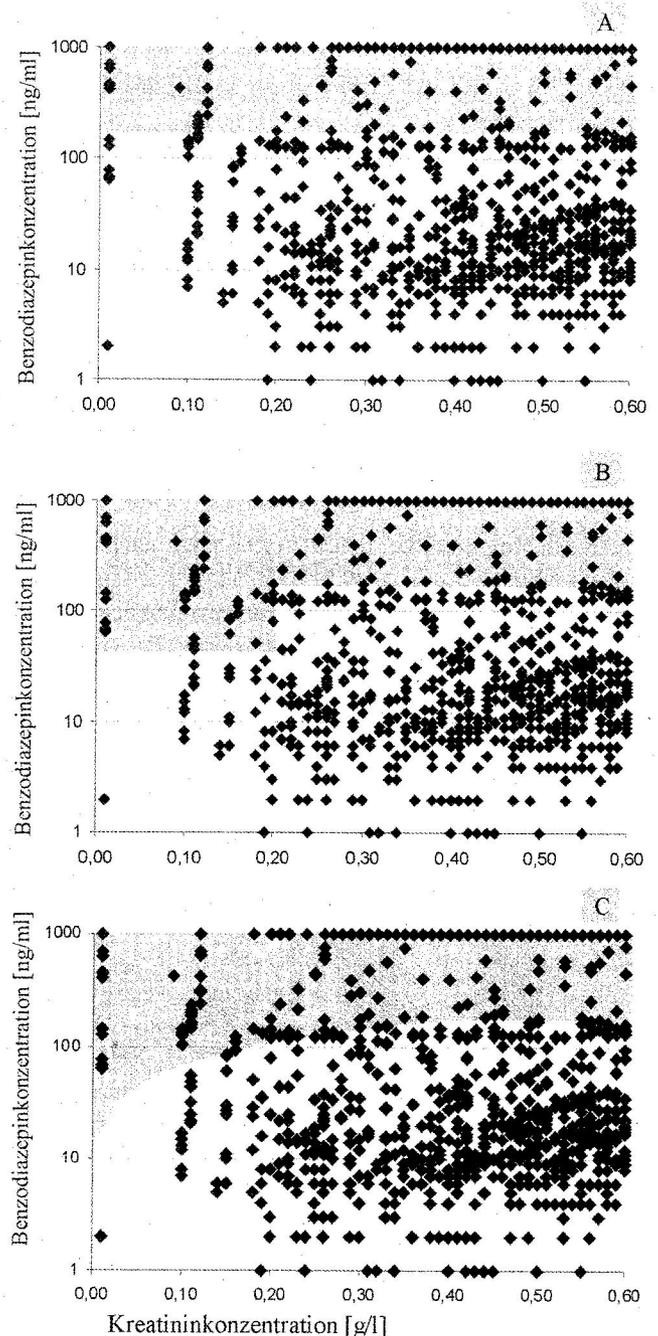
Es werden für diese Kalkulation wiederum die Urine selektiert, bei denen die Drogenkonzentrationen zwischen der analytischen Nachweisgrenze und dem cutoff liegen. Diese Urine werden für die weitere Analytik ausgesucht. In den Fällen "B" (Abb. 2) werden 38 und im Fall "C" (Abb. 2) 26 zusätzliche Urine als Kandidaten für eine Bestätigung auf der GC-MS auf diese Weise identifiziert. Nach unserer Erfahrung und nach Erfahrungen von Fraser et al. (2001) werden solche Urine regelhaft als positiv bestätigt.

### 3.4 Vertauschung der Proben

Polyethylenglykole können als Markersubstanzen gegeben werden, die unverändert über den Urin ausgeschieden werden (Huppertz et al. 2004, Gauchel et al 2003). Dadurch ist eine Kennzeichnung des Urins und eine Zuordnung zu dem Patienten möglich.

55 opiatabhängige Patienten der Drogensubstitutionsambulanz des Krankenhauses München-Schwabing, von denen 22 aus dem Take-Home-Programm stammten, erhielten über einen Zeitraum von zwei Monaten bei der Urinabgabe Marker. Die Ergebnisse der Drogenuntersuchungen aus diesem Zeitraum wurden mit denen aus den Vorbefunden, in denen nicht mit Markern gearbeitet worden war, verglichen.

Im Rahmen von konventionellen Urinkontrollen wurden Opiate and Benzodiazepine in 3,6% bzw. 27% der Patienten gefunden. Unter Verwendung der Marker war die Rate der Urine, die positiv für Opiate und Benzodiazepine war, 33% bzw. 40%. Bei 29% der Patienten wurden diskrepante



**Abb. 2:** Messung der Drogenkonzentration im Urin bei verdünnten Urinen am Beispiel der Benzodiazepinmessungen. Von 9937 untersuchten Urinen waren 1326 "positiv" für Benzodiazepine auf der Basis von nasschemischen Tests. Der cutoff der Methode wird mit 200 ng/ml, die analytische Nachweisgrenze mit 50 ng/ml angegeben. Die grauen Areale entsprechen den Urinproben, die als "positiv" für Benzodiazepine diagnostiziert wurden. 96 dieser Urine wiesen Kreatinin-Konzentrationen < 0,4 ng/ml und 38 dieser Urine Kreatinin-Konzentrationen < 0,2 ng/ml auf. Die Abbildung veranschaulicht die verschiedenen Vorgehensweisen bei verdünnten Urinen:

**Oben:** Übliche Befundung der verdünnten Urine allein auf Grund des cutoffs. Kein Unterschied gegenüber der Befundung normaler Urine.

**Mitte:** Befundung von stark verdünnten Urinen < 0,2 g/l (Fraser et al. 2001) mit einem anderen cutoff, der der analytischen Nachweisgrenze entspricht.

**Unten:** Befundung nach mathematischem Bezug der cutoffs auf den unteren Referenzbereich des Kreatinin im Urin (< 0,4 g/l), Formel siehe Text.

#### 4.5 Schlussbemerkung

Aus dem Urin können bei unterschiedlichen Erkrankungen wichtige Befunde erhoben werden. Wichtig dabei ist, dass die Befunde nicht verfälscht sind und tatsächlich auch tatsächlich der Urin dem entsprechenden Patienten zugeordnet werden kann. Die Präanalytik, insbesondere die Markerurine könnten bei Diagnostik und Verlaufsbeobachtung suchtkranker Menschen in Zukunft eine wichtige Rolle spielen.

#### 5 Literatur

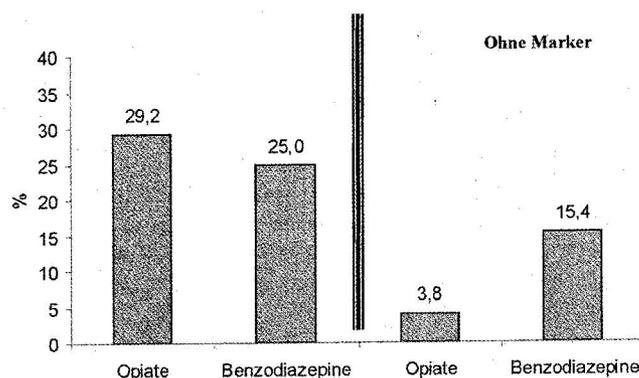
- Ball JC, Ross A (1991): The Effectiveness of Methadone Treatment. Springer Verlag, New York, S. 70-71
- BTMVV: Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln, (Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung – BtMVV) vom 21.1.1998. Bundesministerium der Justiz, Berlin
- Carrieri M, Trevisan A (2001): Adjustment to concentration-dilution of spot urine samples: correlation between specific gravity and creatinine. *Int Arch Occup Environ Health* 74, 63-67
- Entscheidung der Kommission vom 11. August 2006 über die technische Spezifikation für die Interoperabilität des Teilsystems "Verkehrsbetrieb und Verkehrssteuerung" des konventionellen transeuropäischen Eisenbahnbetriebs. AZ K(2006) 3595
- Fraser AD, Zamecnik J (2003): Impact of Lowering the Screening and Confirmation Cutoff values for Urine Drug testing Based on Dilution Indicators. *Ther Drug Monit* 25, 723-725
- Fraser AD, Zamecnik J, Keravel J, McGrath L, Wells J (2001): Experience with Urine Drug testing by the Correctional Service of Canada. *Forensic Science International* 121, 16-22
- Gauchel G, Huppertz B, Feiertag H, Keller R (2003): Clinical use of polyethylene glycols as marker substances and determination in urine by liquid chromatography. *J Chromatogr* 787, 271-279
- Gauchel G, Keller R (2007): Verfahren zur Proben-Identifizierung bei einem Säugetier sowie ein Kit zur Durchführung dieses Verfahrens. Europäisches Patent EP 027 32 486
- George S, Braithwaite, RA (1995): An Investigation into the Extend of Possible Dilution of Specimens Received for Urinary Drugs of Abuse Screening. *Addiction* 90, 967-970
- Geyer H, Berschick P, Mareck-Engelke U, Schänzer W (1998): DNA Typing for the confirmation of manipulation in dope control. In: Schänzer W, Geyer H, Gotzmann A, Mareck-Engelke U (Hrsg.): Recent advances in doping analysis. Sport und Buch Strauß, Köln, S. 301
- Honour JW (1996): Testing for drug abuse. *Lancet* 348, 41-43
- Huppertz B, Gauchel G, Feiertag H, et al. (2004): Urine labelling with orally applied marker substances in drug substitution therapy. *Clin Chem Lab Med* 42, 621-626
- Lafolie P, Beck O, Blennow G, et al. (1991): Importance of Creatinine Analyses of Urine when Screening for Abused Drugs. *Clin Chem* 37, 1927-1931
- Liebl TCM (2002): Drogen und deren Prävention im Strafvollzug. Dissertation Rechtswissenschaftliche Fakultät der Universität Innsbruck
- Liu RH, Goldberger BA (Hrsg.) (1995): Handbook of Workplace Drug Testing. AACC Press, Washington DC
- Mandatory Guidelines For Federal Employee Drug Testing Programs. Federal register: 129908-931 June 1994
- Mareck-Engelke U, Geyer H, Schänzer W (1998): The Interpretation of female steroide profiles. In: Schänzer W, Geyer H, Gotzmann A, Mareck-Engelke U (Hrsg.): Recent advances in doping analysis. Sport und Buch Strauß, Köln, S. 51-70
- Mazzachi BC, Peake MJ, Erhardt V (2000): Reference Range and Method Comparison Studies for Enzymatic and Jaffé Creatinine Assays in Plasma and Serum and Early Morning Urine. *Clin Lab* 46, 53-55
- Moss GA, Bondar RJ, Buzzelli DM (1975): Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem* 21, 1422-1426
- Needlerman SD, Porvaznik M (1992): Creatinine Analysis in Single Collection Urine Specimen. *J Forensic Science* 37, 1125-1133
- Schlüter HJ (2000): Die ambulante Behandlung mit Methadon/L-Polamidon (outpatient treatment with Methadone/L-Polamidon). In: Poehlke T, Flenker I, Schlüter HJ, Busch H (Hrsg.): Suchtmedizinische Versorgung. Verlag Springer, Berlin, S. 123-142
- Schneider H, Rühl B, Meyer K, Backmund M (2007): Markerurine: zuverlässiger als "Sichturine"? *Suchtmed* 9, 90
- Thevis M, Geyer H, Mareck U, et al. (2007): Detection of manipulation in doping control urine sample collection: a multidisciplinary approach to determine identical urine samples. *Anal Bioanal Chem* 388, 1539-1543
- Toennes SW, Kauert GF (2000): Nachweis und Häufigkeit des kombinierten Konsums von Kokain und Ethanol. *Blutalkohol* 37, 434-439
- Trinder P (1969): Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. *Journal of Clinical Pathology* 22, 158-161
- Urine Specimen Collection Handbook for Federal Workplace Drug Testing Programs (2003): US Department for Health and Services, OMB Number 0930-0158

Eingegangen am: 29.08.2007  
Akzeptiert am: 18.09.2007

Befunde zu denen vor dem Markereinsatz gefunden. In allen Fällen mit diskrepanten Befunden wurden Benzodiazepine oder Opiate in den Markerurinen, aber nicht in den Urinen ohne Markierung gefunden.

Bei drei Patienten (5%) fanden wir Anzeichen für eine Manipulation. In zwei Fällen war der Marker nicht im Urin nachweisbar, in einem Fall gab es einen Hinweis auf Verfälschung durch Kontamination des Urins. Dabei wird ein Schwämmchen im Mund während des Trinkens der Markerflüssigkeit getränkt, anschließend über mitgebrachtem "cleanen" Urin ausgedrückt und der Urin damit markiert. Da die Markerflüssigkeit stets in stark Saccharose-haltigen Lösungen verabreicht wird, wird diese Manipulation über den Saccharose-Nachweis aufgedeckt (s.o.). Die Daten sind in **Abb. 3** zusammengefasst.

Unter den Patienten, bei denen Beigebrauch nachgewiesen werden konnte, waren 37% Frauen. 11% wurden mit Buprenorphin behandelt. Unter den Patienten ohne Beigebrauch waren 44% Frauen und 17% Buprenorphin-Patienten.



**Abb. 3:** Anteil der "positiv" getesteten Drogenurine in Prozent bei 55 Patienten mit und ohne Markierung der Urine (Schneider et al. 2007)

## 4 Diskussion

Unter den Fälschungsverfahren in der prä-analytischen Phase haben wir vier Klassen unterschieden: den Zusatz chemischer Substanzen, die falsche (parenterale) Applikation der Substitutionsmittel, die Urinverdünnung und die Vertauschung des Urins.

### 4.1 Verfälschung durch Zugabe chemischer Substanzen

In den USA, wo auf Grund der ausufernden arbeitsmedizinischen Drogenuntersuchungen ein regelrechter Markt für Verfälschungsmittel entstanden ist, werden die meisten Mittel und Apparate angeboten, mit denen ein falsch-negativer Befund erzwungen werden soll. Das Internet weist eine unü-

bersehbare Fülle von angebotenen Mittelchen auf, die angeblich geeignet sein sollen, Drogentests auf diese Weise zu manipulieren. Die meisten dieser Tipps zum Betrug haben einen entscheidenden Nachteil: sie sind selbst betrügerisch. Eine kritische Bestandsaufnahme ([www.passitkit.com](http://www.passitkit.com)) kommt zu dem Schluss, dass die angebotenen Mittel entweder gar keinen oder nur einen zweifelhaften Effekt haben.

Die Laboruntersuchungen mit dem sample check reichen bei fast allen Fälschungsmethoden zur Aufdeckung eines Zusatzes chemischer Substanzen aus. Lediglich der Nachweis von Cannabis kann mit Konzentrationen von  $H_2O_2$  gestört werden, die im sample check nicht nachgewiesen werden können. Im Rahmen der Trinder-Reaktion, die von unserem Labor bei jeder Untersuchung durchgeführt wird, kann aber auch diese Manipulation sicher aufgedeckt werden.

### 4.2 Parenterale Applikation der Substitutionsmittel

Saccharose tritt in den sirupartigen Lösungen, in denen Methadon verabreicht wird, in großer Konzentration auf. Während dieses Disaccharid bei der Darmpassage in die Monosaccharide gespalten wird, gibt es offensichtlich keine enzymatische Spaltung bei der Passage in der Blutzirkulation. Saccharose wird deswegen unverändert glomerulär filtriert und taucht als Disaccharid im Urin auf.

Die Messung der Saccharose im Urin wurde von uns ursprünglich als "Spuckmarker" eingeführt, um zu entdecken, wenn Patienten "cleanen" Urin durch Spucken des Marker-substanzen markierten (Gauchel et al. 2003). Mittlerweile erfüllt dieser Nachweis die folgenden Funktionen:

- Spuckmarker für die Manipulation der Urinmarkierung,
- Nachweis der parenteralen Gabe der Substitutionsmittel (s.o.),
- sehr empfindlicher Nachweis auf oxidierende Substanzen ( $H_2O_2$  etc., s.o.),
- Screening des Patientengutes auf Glucosurie.

Der Nachweis von Saccharose dient nicht zur Aufdeckung der missbräuchlichen parenteralen Gabe anderer Substanzen wie z.B. Buprenorphin. Die galenische Matrix der Buprenorphin-Tabletten ist Laktose. Der Nachweis der Laktose im Urin ist wegen der geringeren Mengen wesentlich schwieriger als der Saccharose-Nachweis, wird aber von unserem Labor wegen der Nachfrage vor allem aus Gefängnissen augenblicklich aufgebaut.

### 4.3 Urinverdünnung

Die bereits oben zitierte, recht kenntnisreiche Internetseite [www.passitkit.com](http://www.passitkit.com) kommt zu dem Schluss, dass vor allem

zwei Manipulationsmethoden besonders zu empfehlen sein: die Urinverdünnung und die Urinvertauschnng.

Verdünnte Urine bilden in manchen Praxen, die in unser Labor einsenden, über 30% des Probenmaterials. In den Gefängnissen in Nordrhein-Westfalen gab es eine regelrechte Kampagne, verdünnte Urine für die Untersuchung zuzulassen. Einige Gefangene gaben ernsthaft an, täglich und vor allem in der Stresssituation des Drogentestes mehrere Liter Wasser trinken zu müssen. Die Auseinandersetzung mündete in einen Erlass, in dem festgelegt wurde, dass bei der Bestimmung der Drogenkonzentration in verdünnten Urinen die quantitativen Signale aus den nasschemischen Tests, deren analytische Nachweisgrenze wesentlich niedriger sind als die festgelegten cutoff, herangezogen werden können.

Leider gibt es keine allgemein verbindlichen Regeln für die Drogenuntersuchungen, unterhalb welcher Kreatinin-Konzentration ein Urin sicher als "verdünnt" anzusehen ist oder wie dann zu verfahren sei. Die SAMHSA-Kriterien ( $< 0,2 \text{ g/l}$ ) sind extrem niedrig und wurden wahrscheinlich deswegen so angesetzt, weil bei solchen Urinen von einer Manipulationsabsicht ausgegangen werden kann. Nach unserer Meinung hat dies aber eine Reihe von Nachteilen:

- Viele Patienten schaffen es nicht, in kurzer Zeit einen Liter Wasser oder mehr zu trinken. Deren Urin mag eine Kreatinin-Konzentration von  $> 0,2 \text{ g/l}$  aufweisen, ist aber dennoch in manipulatorischer Absicht verdünnt.
- Die Grenze von  $0,2 \text{ g/l}$  ist willkürlich. Die Definition des unteren Referenzbereiches orientiert sich in der klinischen Chemie an der 2,5% Perzentile der Verteilung einer Population gesunder Menschen und liegt bei  $0,4 \text{ g/l}$ .
- Vollends schwierig wird es, wenn verschiedene cutoff-Werte für Urine mit  $< 0,2 \text{ g/l}$  angenommen werden (Fraser et al. 2001, Fraser und Zamecnik 2003). Ein Urin mit einer THC-Konzentration von  $15 \text{ ng/ml}$  und  $0,19 \text{ g/l}$  Kreatinin wäre dann ein Kandidat für eine nachfolgende GC-MS-Untersuchung und mit einiger Sicherheit "positiv". Mit einer Kreatinin-Konzentration von  $0,21 \text{ g/l}$  fiel er aus dem Raster und wäre "negativ". Das gesamte medizinische Konzept der cutoff-Werte wird dadurch in Frage gestellt.
- Niedrige Kreatininwerte treten auch bei nephrologischen Erkrankungen und Kachexie auf. Falls der Urin solcher Patienten regelhaft mit niedrigeren cutoff-Werten gemessen würde, ginge diese Vorgehensweise in Richtung Diskriminierung.

Aus diesem Grund haben wir uns nach Diskussionen mit den Gefängnisärzten entschlossen, eine Verfahrensweise zu wählen, bei denen die Drogenkonzentrationen aus verdünnten Urinen mathematisch auf den unteren Referenzbereich bezogen werden. Solche Urine, die dann oberhalb des cutoff

liegen, sind Kandidaten für ein nachfolgende GC-MS-Messung (siehe Abb. 2).

Nach unserer Auffassung kann eine endgültige Lösung des Problems aber nur darin liegen, dass cutoff-Bereiche nicht mehr auf das Urinvolumen, sondern auf Gramm Kreatinin bezogen werden.

#### 4.4 Probenvertauschnng

Urinproben lassen sich anhand eines Muster der Urinsteroide und der DNS-Sequenz aus Körperzellen individualisieren. Ein solches Verfahren wird für die Identifikation von Urinen bei Dopingkontrollen in der Sportmedizin beschrieben (Thevis et al. 2007, Mareck-Engelke et al. 1998). Dies ist jedoch für die Untersuchung des Beigebrauchs bei Substitutionspatienten viel zu aufwändig.

Vielfach wird darauf verwiesen, dass durch Temperaturkontrolle nachweisbar sei, ob ein Urin zeitnah aus dem Körper abgegeben oder ob er in die Praxis oder Ambulanz von außen eingeschmuggelt wurde. In einigen US-Richtlinien wird explizit auf die Temperaturkontrolle hingewiesen (Urine Specimen Collection Handbook 2003). Die Erfahrungen aus vielen Drogenambulanzen zeigen aber, dass mit einer Kontrolle der Temperatur allein ein sicherer Ausschluss einer Probenvertauschnng nicht erreicht werden kann. Uringefäße können am Körper temperiert werden oder – technisch aufwändiger – in batteriebetriebenen Geräten ([www.urinator.com](http://www.urinator.com)) kontrolliert aufgeheizt werden.

Wir haben deswegen eine Urinmarkierung mit Polyethylenglykolen eingeführt (Gauchel et al. 2003, Gauchel und Keller 2007). Polyethylenglykole verschiedenen Molekulargewichts werden den Patienten oral gegeben. Nach 30 Minuten kann diese Markersubstanz im Urin nachgewiesen werden. Der Patient kann ohne Aufsicht urinieren.

Unter Verwendung der Marker werden mehr Urine positiv getestet als mit der konventionellen Kontrolle (s. Abb. 3). Dies kann als Hinweis interpretiert werden, dass unter den normalen Umständen einer Arztpraxis oder einer Drogensubstitutionsambulanz ein großer Teil der Patienten falsch deklarierten Urinen abgeben. Diese könnten durch die Verwendung der Marker entdeckt werden kann.

Urinmarker werden seit ihrer Einführung im Jahre 2001 zunehmend verbreitet. Auch hier ist die Anwendungsart in den Praxen, Ambulanzen, Kliniken und Gefängnisse sehr unterschiedlich. Einige Praxen wenden diese Marker nur ausnahmsweise bei besonderen klinischen Situationen wie psychogenem Harnverhalten oder Schwangerschaft an; in anderen Ambulanzen wird dieses Verfahren routinemäßig angewendet.