

## Urin-Kreatininkonzentration: Kenngröße zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit?

### Teil 2. Auswertung von ca. 20.000 Kreatinin-Analysen im Rahmen des Drogenscreenings.

---

T. Arndt

---

Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Konrad-Adenauer-Straße 17, D - 55218 Ingelheim;  
torsten.arndt@bioscientia.de

#### Zusammenfassung

Die Auswertung von insgesamt ca. 45.000 Urin-Kreatininkonzentrationen eines klinisch-chemischen Labors und eines toxikologischen Labors zeigt, dass die im Buch „Beurteilungskriterien – Urteilsbildung in der medizinisch-psychologischen Fahreignungsdiagnostik“ von Schubert und Mattern angegebenen Entscheidungsgrenzen zur Differenzierung zwischen „Wasser“ (<100 mg/L), „Nicht verwertbar“ (<200 mg/L) und „Verfälschung möglich“ (<900-1000 mg/L) zu hoch angesetzt sind und für „Verfälschung möglich“ zu weit in die geschlechtsspezifischen Referenzbereiche hineinreichen. Sie bergen damit ein hohes Risiko für falsch-positive Befunde und sind zur zuverlässigen Differenzierung zwischen „normalen“ und „verfälschten“ Urinen ungeeignet.

#### Einleitung

In Teil 1 dieser Studie [1] wurde anhand der in einem *klinisch-chemischen Labor* gemessenen Urin-Kreatininkonzentrationen von ca. 25.000 Frauen und Männern gezeigt, dass die in [2] angegebenen Entscheidungsgrenzen zur Erkennung von verdünnten Urinproben zu hoch angesetzt sind und damit ein hohes Risiko für falsch-positive Befunde ( d. h., fälschlicherweise als manipuliert bewertete Proben) in sich bergen [1]. Teil 2 dieses Berichts untersucht nun, ob dies auch für ein *toxikologisches Labor* Gültigkeit besitzt. Hierzu wurden ca. 20.000 im Rahmen des Drogenscreenings gemessene Urin-Kreatininkonzentrationen ausgewertet.

#### Patienten

Es handelt sich um eine retrospektive, statistisch deskriptive Auswertung der unselektiert und aufeinanderfolgend gemessenen Urin-Kreatininkonzentrationen von 7.300 Frauen und 12.456 Männern. Diese wurden auf Veranlassung von Prüfzentren der medizinisch-psychologischen Fahreignungsdiagnostik, arbeitsmedizinischen Diensten und Suchttherapieeinrichtungen, in geringem Umfang auch aus dem Bereich der Allgemeinmedizin als obligater Bestandteil jedes Urin-Drogenscreenings im toxikologischen Labor der Bioscientia GmbH bestimmt.

#### Kreatininbestimmung/Qualitätskontrolle

Die Kreatininbestimmung erfolgte auf einem Hitachi 912 Analysegerät (Roche, Mannheim) nach den Vorgaben des Reagenzienherstellers (Microgenics, Passau) in einem Jaffe-Verfahren [1,3] unter Beachtung der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen [4] (s. a. [1]).

*Anmerkung:* Die im klinisch-chemischen (Teil 1 der Studie) und toxikologischen (Teil 2 der Studie) Labor eingesetzten Analysensysteme (Hitachi 917, Roche Reagenz vs. Hitachi 912, Microgenics Reagenz) wurden mit Regressionsanalyse nach Passing-Bablok (Lit. in [3]) auf signifikante Unterschiede geprüft. Dazu wurden die Ringversuchsergebnisse beider Laboratorien (6 Ringversuche von Instand eV mit je 2 Ringversuchsproben im Zeitraum zwischen Januar 2006 und Mai 2007) ausgewertet. Die Ausgleichsgerade zwischen beiden Messsystemen war „Hitachi 912“ = 0.923 x „Hitachi 917“ + 1.604. Die 95% Konfidenzintervalle für

Anstieg (0.842 bis 1.011) und Ordinatenschnittpunkt (-4.763 bis 7.418) umfassten jeweils den Idealwert von 1 bzw. Null. Damit sind mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit Anstieg und Ordinatenschnittpunkt o. g. Ausgleichsfunktion nicht signifikant verschieden von 1 bzw. Null, „Hitachi 912“ = „Hitachi 917“ und die Urinkreatinin-Bestimmungen aus beiden Analysesystemen nicht signifikant voneinander verschieden.

## Ergebnisse und Diskussion

Die in Tabelle 1 gegebene statistische Auswertung von ca. 20.000 Urin-Kreatininkonzentrationen eines toxikologischen Labors bestätigt die Ergebnisse aus [1] sowohl bezüglich der signifikant geringeren Kreatininausscheidung im Urin von Frauen im Vergleich zu Männern, als auch bezüglich der in [1] getroffenen Feststellungen zu den zu hoch gesetzten Entscheidungsgrenzen für die Urin-Kreatininkonzentration als „Messgröße zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit“.

Tabelle 1. Statistische Basisdaten zur Urin-Kreatininkonzentration [mg/L] von 7.300 Frauen und 12.456 Männern aus unselektiert aufeinanderfolgenden Untersuchungen im Rahmen eines Drogenscreenings. 2.5% = 2.5% Perzentil, 97.5% = 97.5% Perzentil = per Definition untere und obere Grenze eines Referenzintervalls [3]. CI = Confidenzintervall. Zum Vergleich sind die entsprechenden Daten zur Stichprobe aus dem klinisch-chemischen Labor (s. [1]) in kursiv gesetzt eingefügt.

	n	Min	Max	Mittelwert 95% CI	Median 95% CI	2.5%	97.5%	Ref.-Bereich [6]
Frauen (Drogenlabor)	7300	9	7698	921 905-937	728 710-743	129	2690	280-2170
Frauen (klin.- chem. Labor)	11811	12	6800	723 713 – 732	568 562-576	189	2198	
Männer (Drogenlabor)	12456	1	8886	1395 1379- 1410	1241 1218– 1261	204	3520	390-2590
Männer (klin.- chem. Labor)	13009	1	5727	975 964 – 986	802 792- 813	256	2660	

Einerseits liegen im toxikologischen Labor die wichtigen statistischen Eckdaten der Urin-Kreatininkonzentration (Mittelwert, Median, 2.5% Perzentil und 97.5% Perzentil) von Frauen unter den entsprechenden Daten der Männer (Tab. 1; t-Test Frauen vs Männer für die Mittelwerte aus klinisch-chemischen bzw. toxikologischen Labor jeweils  $p < 0.0001$ ). Andererseits wären unter Berücksichtigung der in [2] genannten Entscheidungskriterien erneut erhebliche Anteile der Urinproben als mindestens „Verfälschung möglich“ ( $< 900$ - $1000$  mg Kreatinin/L) zu bewerten, nämlich 61% der Urinproben von Frauen und 34% der Urinproben von Männern (Tab. 2). Damit haben die in Teil 1 der Studie gezogenen Schlußfolgerungen [1] nicht nur für Patienten eines klinisch-chemischen Labors, sondern auch für jene eines überregional tätigen toxikologischen Labors Gültigkeit. Um so mehr muss die Forderung nach einer besseren Einstellung der Entscheidungskriterien und nach der Ermittlung von Analyt/Kreatinin-Quotienten im Urin zum Nachweis eines Drogenkonsums an dieser Stelle wiederholt und betont werden.

Tabelle 2. Klassifizierung der im Drogenlabor gemessenen Urin-Kreatininkonzentrationen nach den Kriterien in [2].

	Gesamt	„Wasser“ ( $< 100$ mg/L)	„Nicht verwertbar“ ( $< 200$ mg/L)	„Verfälschung möglich“ ( $< 900$ - $1000$ mg/L)
Frauen (n)	7300	32	328	4427 (61%)
Männer (n)	12456	83	279	4306 (34%)

Der geschlechtsspezifische Vergleich der Urin-Kreatininkonzentrations-Verteilungskurven aus dem klinisch-chemischen Labor und dem toxikologischen Labor ergab einen interessanten Nebenbefund. Hier fällt eine signifikante Verschiebung der Urin-Kreatininkonzentrationen nach höheren Werten auf (Tab. 1; Mittelwerte toxikologisches vs. klinisch-chemisches Labor: 921 mg/L vs. 723 mg/L für Frauen, 1395 mg/L vs. 975 mg/L für Männer; 2-seitiger t-Test jeweils  $p < 0.0001$ ). Die Verteilungskurven sind (besonders ausgeprägt für Männer) im toxikologischen Labor breiter und im Maximum abgeflacht (Abb. 1).

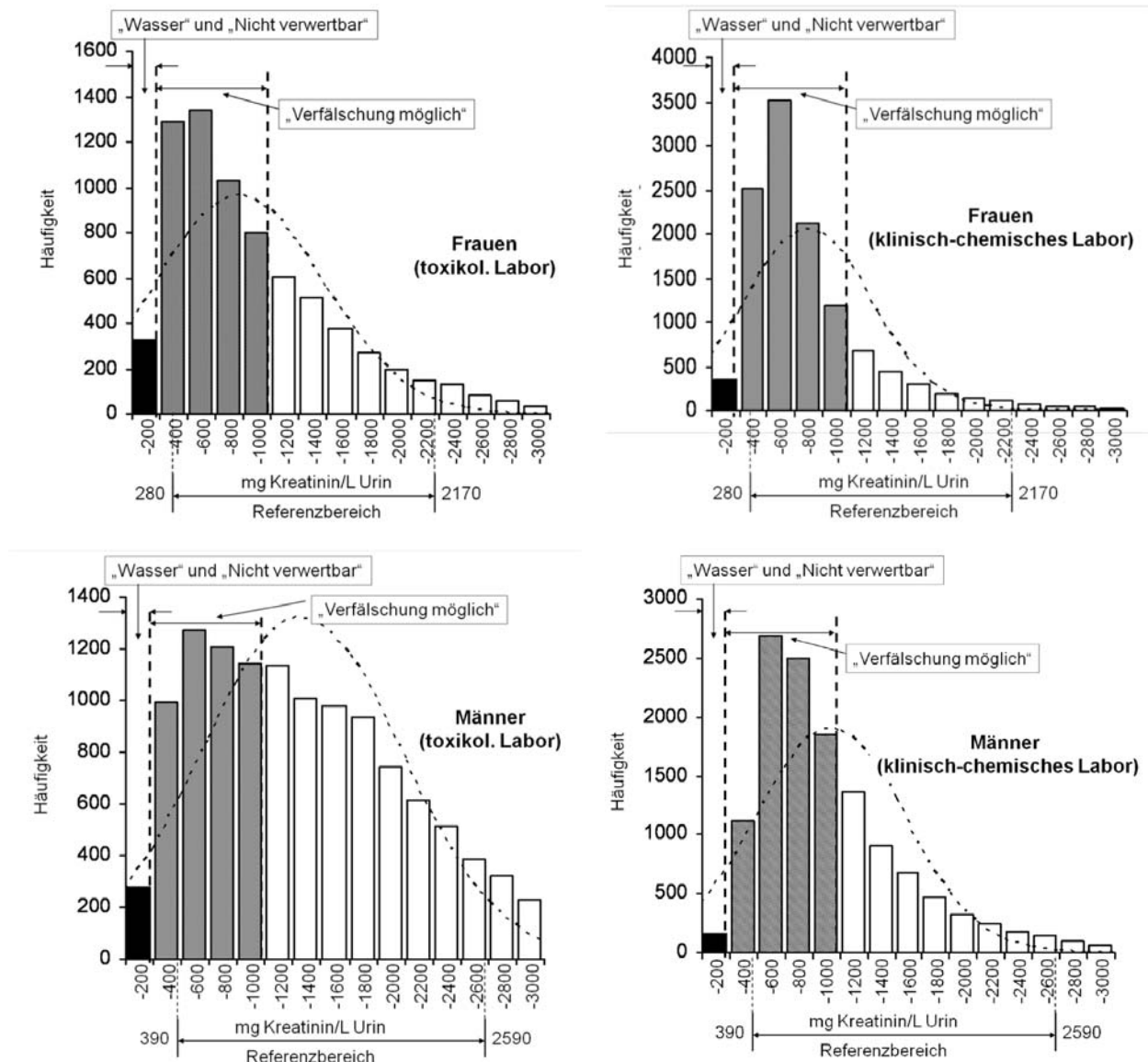


Abb. 1. Häufigkeitsverteilung der Urin-Kreatininkonzentration in unselektierten Urinproben eines klinisch-chemischen Labors (11811 Frauen, 13009 Männer [1]) und eines toxikologischen Labors (7300 Frauen, 12456 Männer). Aus Gründen der besseren Darstellung sind Messwerte von  $>3000$  mg Kreatinin/L (93 Frauen und 200 Männer im klinisch-chemischen Labor, 111 Frauen und 697 Männer im toxikologischen Labor) in den Graphiken nicht berücksichtigt (Tabelle 1 basiert auf den kompletten Datensätzen).

Dass dies nicht methodenbedingt sein kann, wurde oben gezeigt (s. Kreatininbestimmung). Hierfür spricht auch, dass analoge Beobachtungen in einem von uns unabhängigen Labor gemacht werden [5]. Ob eine überraschend gute Compliance der Betroffenen bzgl. der

Vorgaben zur normalen (und nicht forcierten) Flüssigkeitsaufnahme und damit eine hohen Prävalenz (hoch)konzentrierter Urine mit vglw. hohen Kreatininkonzentrationen oder eine hohe Prävalenz von Kreatin-Einnahmen zur (artificialen) Einstellung einer normalen Urin-Kreatininkonzentration trotz In-vivo-Urinverdünnung oder eine komplexere Situation hierfür ursächlich sind, bleibt unklar. Tatsächlich lagen im Drogenlabor deutlich mehr Urin-Kreatininkonzentrationen über 3000 mg/L, nämlich 697 von 12456 Männern im toxikologischen Labor und 200 von 13009 im klinisch-chemischen Labor. Der entsprechende Anteil ist für Frauen in beiden Laboratorien geringer (toxikologisches Labor 111 von 7300, klinisch-chemisches Labor 93 von 11811). Dabei wurden unphysiologisch hohe Kreatininkonzentrationen von bis zum 3fachen der oberen Referenzbereichsgrenze für beide Geschlechter gefunden. Das Phänomen der Kreatineinnahme zur Einstellung normaler Kreatininkonzentrationen (bei richtiger Dosierung) im In-vivo-verdünnten Urin bedarf u. U. stärkerer Beachtung.

### **Schlußfolgerung**

Urin-Kreatininkonzentrationen von unter 900-1000 mg/L treten mit hoher Prävalenz sowohl in einem klinisch-chemischen als auch in einem toxikologischen Labor auf. Die in [2] genannte Entscheidungsgrenze der Urin-Kreatininkonzentration von <900-1000 mg/L birgt vor diesem Hintergrund ein hohes Risiko an falsch-positiven Befunden und ist deshalb zur Differenzierung von normalen und „verfälschten“ Urinen ungeeignet. Vor ihrer (unkritischen) Anwendung muss gewarnt werden.

### **Literatur:**

- [1] Arndt T. Urin-Kreatininkonzentration: Kenngröße zur Prüfung auf Probenverwertbarkeit? Kritische Überlegungen aus ca. 25000 Urin-Kreatininbestimmungen in einem klinisch-chemischen Labor. Toxi-chem + Krimtech 2007,74:94-99.
- [2] Schubert W, Mattern R (Hrsg.). Beurteilungskriterien. Urteilsbildung in der medizinisch-psychologischen Fahreignungsdiagnostik. Kirschbaum Verlag, Bonn, 2005.
- [3] Gressner A, Arndt T (Hrsg.). Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik. Band 1. Klinische Chemie, Springer, 2007.
- [4] Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung quantitativer laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. [www.bundesaerztekammer.de](http://www.bundesaerztekammer.de)
- [5] Raaijmakers J (Thermo Microgenics). persönliche Mitteilungen.
- [6] Mazzachi BC, Peake MJ, Ehrhardt V. Reference range and method comparison studies for enzymatic and Jaffé creatinine assays in plasma and serum and early morning urine. Clin Lab 2000;46:53-55.