

Manipulation av urin i drogtest – en överdriven farhåga

Drogtestning i urin har blivit ett vanligt och viktigt instrument vid diagnostik av missbruk inom sjukvården. Manipulation av proven kan dock ske och ger anledning till oro i arbetet med ungdomar, liksom vid andra tillämpningsområden. Eventuell manipulation kan medföra att positiva prov vid analysen i stället blir falskt negativa, vilket är allvarligt då det helt underminerar värdet av urinanalyserna. I denna studie har vi velat undersöka hur vanligt det är med provmanipulation samt att utvärdera om en teststicka kan användas redan vid provtagningen för att upptäcka eventuell manipulation.

Till Maria ungdomsklinik (MU) kommer ungdomar i åldrar under 20 år från hela Stockholms län för utredning och behandling av drogmissbruk. Besöken kan vara alltifrån akuta till planerade återbesök vid öppenvårdsbehandling. På MU används drogtestning av urin som ett viktigt instrument vid utredning av misstänkt drogmissbruk

Författare

OLOF BECK

docent, chefkemist, klinisk farmakologi, Karolinska laboratoriet, Karolinska sjukhuset

MALIN BOHLIN

underläkare, Maria ungdomsklinik, Beroendecentrum nord

FREDRIK BRAGD

underläkare, Maria ungdomsklinik, Beroendecentrum nord

JOAKIM BRAGD

underläkare, Maria ungdomsklinik, Beroendecentrum nord

ODD GREITZ

överläkare, Maria ungdomsklinik, Beroendecentrum nord; samtliga i Stockholm.

samt som terapikontroll under pågående behandling. Patienterna får lämna urinprov vid akutesök, inläggning och utskrivning samt vid stickprovskontroller i öppenvården. Under 1998 togs totalt 3 482 urinprov av vilka de flesta (96 procent) analyserades med avseende på opiater, amfetaminer (inklusive ecstasy), kokain, bensodiazepiner, dextropropoxifen och cannabis. Ungdomar som kommer in på grund av alkoholberusning provtas endast vid direkt misstanke om annat missbruk.

Rykten har förekommit bland ungdomar, polis och socialtjänst som gjort gällande att manipulation av urinprovet är vanligt förekommande trots att alla urinprov lämnas under övervakning. Strax innan denna studie startade förekom ett fall där en patient tillsatt en hushållskemikalie (klorin) till urinen i samband med provtagningen, men försöket till manipulation avslöjades omgående på grund av stark lukt. Erfarenhetsmässigt är det vanligaste sättet att manipulera att dricka stora mängder vätska och därigenom späda ut urinen. Kreatininhalten i urinen mäts därför i alla prov vid laboratorieanalysen för att kontrollera eventuell utspädning. Man måste dock beakta att en låg kreatininkoncentration inte utan vidare kan likställas med en medveten manipulation.

Bristfällig litteratur om provmanipulation

Det finns en mängd olika sätt att manipulera urinprov [1], och informationen kan erhållas anekdotiskt, via internet eller i litteraturen. Ett avgörande moment är i vilken grad urinprovstagningen kan övervakas, vilket inverkar på den provtagnes integritet och gör att graden av möjlig övervakning varierar mellan olika tillämpningsområden. Även när en mycket noggrann övervakning kan verkställas finns risk för manipulation kvar. Till exempel förekommer att urin från annan person instilleras i urinblåsan via kateter. Vi vet inte exakt hur vanligt det är med manipulation vid olika typer av provtagning. Den vetenskapliga litteraturen är bristfällig i detta avseende. En studie [2] indikerade dock att en mycket noggrann övervakning inte är nödvändig. Rutiner som att

tvätta händerna före, avlägsna skrymmande kläder och väskor, kräva stor urinvolym (1 dl), mäta urinens temperatur, samt att vara allmänt observant kan räcka och ger möjlighet att ha rutiner som inte upplevs som obehagliga eller kränkande för provlämnaren. Den litteratur som finns anger endast vilka sätt att manipulera som förekommer, inte hur vanligt det är. Man kan dock anta att om möjlighet gavs till att i stället lämna medhavd urin eller att fritt tillsätta vatten eller andra kemikalier till provet så skulle det allvarligt undergräva värdet av urintestningen.

Den vanligast förekommande strategin är att dricka vätska för att späda ut urinen. Även ett relativt måttligt intag av vätska (0,5 l) kan åstadkomma en tiofaldig utspädning av kreatininkoncentrationen [3]. Förutom vatten finns ingenting annat känt som kan ätas eller drickas och som medför att drogtestningen sätts ur funktion [4]. Vad man i stället bör inrikta sig på är att förhindra att något kan tillsättas urinen i samband med provtagningen. Kända kemikalier som används i detta syfte är hypoklorit (klorin), nitrit, koksalt, syra, alkali, glutaraldehyd samt olika detergentter [5-8]. På grund av oron för manipulerade urinprov har den amerikanska myndigheten SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Service Administration) nyligen rekommenderat att man vid drogtestning på arbetsplatser rutinmässigt skall testa urinprov med avseende på kreatinin, specifik vikt, nitrit och pH. Man har också givit godkännandegränser för dessa parametrar.

Två målsättningar med studien

Målsättning med studien var att – studera om provmanipulation förekommer hos ungdomar som provtas i samband med utredning om narkotikamissbruk;
– pröva om urinteststicka kan användas i det kliniska arbetet för att direkt upptäcka provmanipulation.

Material och metod

Studien utfördes hösten 1998 och inkluderade samtliga prov som togs rutinmässigt på MU under en åtta veckors

period. Totalt togs 594 prover från 276 patienter (51 procent var pojkar) i åldrarna från 13 till 20 år. På grund av slumpartat bortfall var antalet prov i de olika delarna av studien något mindre (se resultatdelen). Av proven kom 46 procent från öppenvård och resten från akutmottagning och slutenvård. Alla urinprov lämnades under övervakning, vilket innebar att personal antingen var närvarande i toaletterummet eller att patienten kunde iaktas genom spegelglas. För studien behölls de normala provtagningsrutinerna men ansvarig läkare (är inte provtagare) utförde analys av urinprov med urinsticka (Adultacheck) som doppades i urinen och omedelbart avlästes. Teststickans resultat för pH, kreatinin, nitrit, glutaraldehyd antecknades på provlista och på remissen som medföljde urinprovet till laboratoriet på Karolinska sjukhuset.

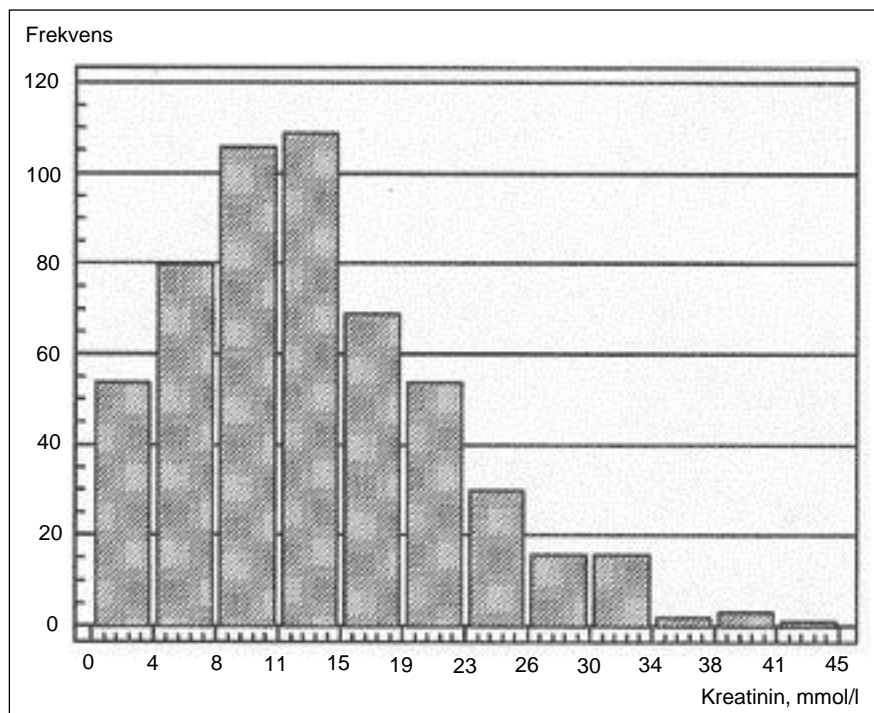
För kreatinin uppges mätområdet 0–400 mg/dl, utspädd urin anges vid <20 mg/l, vilket ungefär motsvarar 2 mmol/l. Förekomst av nitrit som indikerar manipulation anges vid >15 mg/dl och glutaraldehyd vid positivt resultat (känslighet uppges inte). Mätområdet för pH är anpassat så att pH-värden utanför (normala) intervallet 4,5–8,0 skall kunna upptäckas. Att teststickan kunde upptäcka nitrit i koncentration över det angivna värdet och glutaraldehyd i koncentration av 1 procent bekräftades experimentellt på laboratoriet genom att man tillsatte dessa kemikalier till blankurin.

På laboratoriet vid Karolinska sjukhuset utfördes screening med immunokemisk metodik, och samtliga positiva utfall verifierades med gaskromatografi-masspektrometri. I alla prov bestämdes kreatininhalten enligt Jaffé-metoden. Laboratoriet har ackreditering för missbruksanalyser i urin från Swedac och College of American Pathologists (CAP).

Förutom rutinanalyserna togs ett delprov (0,5 ml) av varje patienturin som tillsattes fencyklidin i halt 35 ng/ml. Detta delprov fick sedan stå i rumstemperatur och analyserades nästa dag med avseende på fencyklidin med screeninganalys (gränsvärde 25 ng/ml). Det antogs därvid att ett manipulerat prov som tillsatts något för att dölja drogförekomst kunde upptäckas genom att det fencyklidin som tillsattes delprovet inte återfanns. pH mättes med pH-meter.

Resultat

Alla prov som togs under studieperioden bokfördes på MU, och samtliga hade mottagits på laboratoriet för analys. De olika delarna av studien utfördes oberoende av varandra både på MU och på laboratoriet, varför det totala antalet



Figur 1. I studien samlades 594 urinprov från ungdomar som rutinmässigt provtogs för missbruksdiagnostik. Diagrammet visar hur frekvensen kreatininvärden fördelades i provmaterialet. Värden under 4 mmol/l anses vara utspädda.

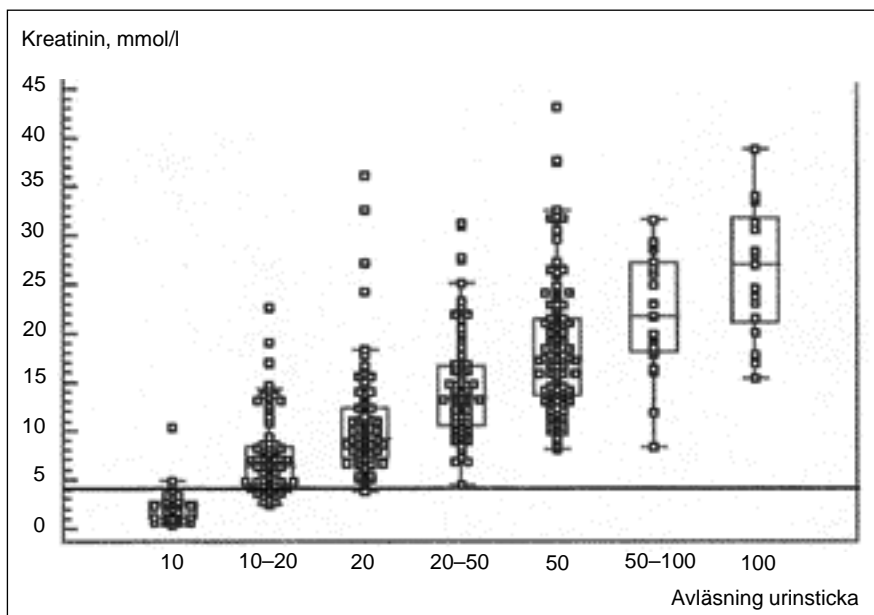
prov inte är detsamma som de olika delarna. Bortfallet var helt slumpartat.

Av totalt 550 prov var det 15 där urinstickan indikerade pH under 5. När detta konfirmerades på laboratoriet låg provernas uppmätta pH-värden i intervallet 4,5–5,6. Endast två av dessa hade pH-värde under 5. Av totalt 550 prov fanns inget som urinstickan indikerade positivt för nitrit eller glutaraldehyd. Fyra prov hade förekomst av nitrit i låg nivå, vilket skall tolkas som indi-

kation på urinvägsinfektion enligt tillverkaren.

Inget av de 505 prov som testades med tillsats av fencyklidin visade på manipulation. Detta test utfördes helt kvalitativt (dvs endast positivt/negativt utfall). I två fall erhöles först negativt resultat i testet, men när detta upprepades på samma urinprov utföll det helt normalt, varför de första resultaten antogs vara mätfel (t ex pipetteringsfel).

Figur 2. Illustrationen visar hur kreatininhalten i urinen korrelerar till den avläsning (kategoriserat) som gjordes subjektivt med en urinsticka (Adultacheck). Avläsning på teststickan gjordes i enheten mg/dl (amerikansk enhet). Omvandlingsfaktorn mellan enheterna mmol/l och mg/dl är ca 10 (1 mmol/l = 10 mg/dl).



ANNONS

De kreatininvärden som uppmättes på laboratoriet låg i området från 0,4 till 43,1 mmol/l. I Figur 1 presenteras data i ett frekvensdiagram. De prov som har kreatininhalt under 4 mmol/l utgjorde 11 procent av totala antalet (N=567).

I Figur 2 presenteras korrelationen mellan det avlästa värdet på urinstickan och det uppmätta på laboratoriet. Som framgår finns en stark korrelation mellan avläst värde och uppmätt. Dock förelåg en avsevärd mätosäkerhet (spridning) i de avlästa värdena på urinstickan. Mätosäkerheten för kreatininbestämning på laboratoriet är under 3 procent. Dessutom förelåg en avsevärd skillnad i nivå mellan laboratorieanalyservärdet och urinstickan. De prov som gav utslag på stickan för 10 mg/dl hade ett medelvärde av kreatinin på 2,3 mmol/l, och de prov som avlästes som 20 mg/dl hade medelvärde av kreatinin på 10,5 mmol/l. Som framgår erhöles en god separation mellan urinprov med kreatininkoncentration under och över 4 mmol/l vid urinstickans avläsning 10 mg/dl. Av de prov som avlästes på lägsta nivån 10 mg/dl hade 94 procent kreatininkoncentration under 4 mmol/l.

Ingen provmanipulation upptäcktes

I denna studie kunde inte något fall av provmanipulation upptäckas bland över 500 slumpvis utvalda prov bortsett från utspädning. Detta är ett något förvånande resultat då det fanns en uttalad misstanke om att provmanipulation förekommer bland ungdomarna. Möjligheten finns att provmanipulation förekom men att det inte upptäcktes. Att teststickan fungerade för sitt ändamål verifierades dock genom experiment på laboratoriet. Dessutom användes förfarandet med tillsats av fencyclidin till ett delprov av alla patientprov, vilket bör ha kunnat upptäcka de manipulationer som ämnade sätta screeningmetodiken ur funktion. En tillsats som troligtvis inte hade kunnat upptäckas med testerna i denna studie är dock tillsats av detergenter som gör att cannabinoider inte kan detekteras med normal känslighet. Positiva resultat för cannabis är det vanligaste fyndet av narkotika i prov från MU varför omfattande fusk med tillsats av detergenter förefaller osannolikt, men bör utredas vidare. Vi drar slutsatsen av de uppnådda resultaten att manipulation av prov som lämnas för missbruksanalys är ovanlig och att den oro som fanns för provmanipulation var överdriven.

Det var en relativt stor mängd prov som hade låg kreatininhalt (<4 mmol/l). Detta kan tyda på en förekomst av medvetet intag av vätska i syfte att späda ut urinen, vilket är ett vanligt förekom-

mande sätt att manipulera. Dock skall man komma ihåg att många individer har svårt att lämna urinprov, särskilt när övervakning förekommer. Det är därför vanligt på MU att ungdomarna får dricka lite för att underlätta vattenkastningen. Denna rutin kan åtminstone till en del förklara förekomsten av urin med låg kreatininhalt. Oberoende av orsak till utspädd urin så är effekten densamma – risken för falskt negativt resultat ökar på ett dramatiskt sätt. Endast nära ett intag av missbruksmedel är koncentrationerna i urinen så höga att det inte går att späda bort. När väl provet kommit till laboratoriet och analys visat på utspädd prov genom lågt kreatininvärde är det ändå för sent. Det finns därför ett behov av att redan vid provtagningen kunna avslöja utspädd urin och genast kräva ett nytt prov. Det har visats att koncentrationen av kreatinin och av missbruksmedlet återgår relativt snabbt, varför det kan tänkas vara en rationell strategi att vänta några timmar och därefter ta ett nytt (mer koncentrerat) prov [4]. Huruvida detta är den bästa strategin bör dock dokumenteras. Om det första provet skall förkastas utan analys eller ej bör också betänkas.

Kreatininmätning med teststicka värdefull metod

Teststickan som användes var relativt enkel att använda. Viss träning var dock nödvändig då färgomslagen som skulle avläsas inte var stabila utan hela tiden förändrades, varför avläsning skulle ske snabbt. Med de resultat som framkom i denna studie förefaller det vara möjligheten att mäta kreatinin som är mest värdefull. Det var helt möjligt att med acceptabel träffsäkerhet använda teststickan för att identifiera de prov som hade kreatininhalt under 4 mmol/l. Dock måste produktens koncentrationangivelser göras om så att de bättre överensstämmer med faktiska kreatininhalter.

Provmanipulation inget hot mot värdet av drogtest i urin

Slutsatsen av studien är att provmanipulation inte är så vanligt förekommande att det hotar värdet av drogtestning i urin. Vi anser också att en teststicka för att mäta kreatininkoncentrationen (eller annat mått på urinutspädning) redan vid provtagning kan vara av värde för direkt kunna utföra kompletterande provtagning.

Referenser

1. Winecker RE, Goldberger BA. Urine specimen suitability for drug testing. In: Karch SB, ed. Drug abuse handbook. Boca Raton: CRC Press, 1998: 764-72.
2. Moran J, Mayberry C, Kinniburgh D, James D. Program monitoring for clinical practice.

Specimen positivity across urine collection methods. J Subst Abuse Treat 1995; 12: 223-6.

3. Lafolie P, Beck O, Blennow G, Boreus LO, Borg S, Elwin CE et al. Importance of creatinine analyses in urine when screening for abused drugs. Clin Chem 1990; 37: 1927-31.
4. Cone EJ, Lange R, Darwin WD. In vivo adulteration: Excess fluid ingestion causes false-negative marijuana and cocaine urine test results. J Anal Toxicol 1998; 22: 460-73.
5. Cody JT. Specimen adulteration in drug urinalysis. Forensic Science Review 1990; 2: 64-75.
6. O'Connor E, Ostheimer D, Wu AHB. Limitations of forensic urine drug testing in methodology and by adulteration. AACCC TDM/Tox 1993; 14: 277-88.
7. Tsai SCJ, Elsohly MA, Dubrovsky T, Twarowska B, Towt J, Salamone SJ. Determination of five abused drugs in nitrite-adulterated urine by immunoassays and gas chromatography-mass spectrometry. J Anal Toxicol 1998; 22: 474-80.
8. Goldberger BA, Caplan YH. Effect of glutaraldehyde (Urinaid) on detection of abused drugs in urine by immunoassay. Clin Chem 1994; 40: 1605-6.

Summary

Adulteration of urine at drug testing an exaggerated cause for concern

Olof Beck, Malin Bohlin, Fredrik Bragd, Joakim Bragd, Odd Greitz

Läkartidningen 2000; 97: 703-6.

In a study performed at a Stockholm clinic for young people with drug abuse problems, where urine adulteration was suspected to be fairly frequent, a total of 594 patient specimens were subjected to Adulteration test strip screening for nitrite, glutaraldehyde, pH, and creatinine. Creatinine measurement was also performed at the laboratory, together with drug screening using EMIT reagents, and a subsample was spiked with phencyclidine to verify EMIT test function. The frequency of dilute urine (creatinine <4mmol/L) was 11%. Otherwise no evidence of urine adulteration was observed. Thus the Adulteration strip might be useful in detecting dilute urine specimens already at the clinic, though the test strip levels did not agree well with the respective laboratory results. It was concluded that adulteration of urine specimens was not common at the clinic, and that specimen collection for urine drug testing could be performed in a reliable manner.

Correspondence: Olof Beck, Dept of Clinical Pharmacology, Karolinska sjukhuset, SE-171 76 Stockholm, Sweden.

E-mail: olof.beck@mb.ks.se