

## Falsch-positives Ethylglucuronid-Screening nach Inhalation von Dämpfen eines propanolbasierten, ethanolfreien Handdesinfizienz

Torsten Arndt<sup>1</sup>, Joachim Grüner<sup>2</sup>, Stefanie Schröfel<sup>1</sup>, Karsten Stemmerich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bioscientia Institut für Medizinische Diagnostik GmbH, Ingelheim

<sup>2</sup>Niedergelassener Nervenarzt, Frankfurt

Ethylglucuronid (EtG) ist ein Nebenprodukt des Ethanolstoffwechsels. Die Ausscheidung von EtG im Urin und/oder der Nachweis von EtG in Haaren gelten als sensitive und spezifische Kenngrößen einer Alkoholaufnahme (Übersicht in [1]).

Basis für eine valide Bewertung von EtG-Befunden sind, wie für jeden klinisch-chemischen oder forensisch-toxikologischen Analyten, möglichst exakte und vollständige Kenntnisse zu dessen Biochemie, Pathobiochemie, Präanalytik, Analytik und Postanalytik (Interpretation).

Für Ethylglucuronid liegt hierzu eine fast unüberschaubare Zahl von Publikationen vor, ohne dass alle Fragen, insbesondere zu den Einschränkungen des EtG als Kenngröße einer Alkoholaufnahme, gelöst sind (kritische Diskussion in [2]). Hierzu gehören z. B. die wiederholt beschriebene und dennoch in der klinischen Bewertung von EtG-Befunden noch immer zu wenig beachtete unbeabsichtigte Aufnahme von Ethanol durch Nahrungsmittel, Kosmetika und Pharmaka sowie die Inhalation ethanolhaltiger Desinfektionsmitteldämpfe [2]. Obwohl es sich hierbei um analytisch richtig-positive Befunde handelt (die regelmäßig in der Gegenanalyse mit Massenspektrometrie bestätigt werden), sind diese aus gutachterlicher Sicht bzgl. einer bewussten, aktiven Alkoholaufnahme als falsch-positiv zu bewerten. Das Problem im Prozess der Befundentstehung liegt hier also eher im präanalytischen Bereich, d. h. dem Ausschluss von (versteckten) Ethanolquellen. Wegen der mangelnden Deklaration auf den Produkten kann dies selbst für den sog. informierten Patienten *und* Gutachter schwierig sein.

Auf den ersten Blick wenig kompliziert stellen sich mögliche Ursachen für falsch-positive EtG-Befunde infolge analytischer Probleme dar. Bei Anwendung massenspektrometrie-basierter validierter Analyseverfahren sollten analytische Störungen weitgehend ausgeschlossen sein. In der Diskussion wird allerdings vernachlässigt, um nicht zu sagen ignoriert, dass gerade unter klinischen, suchtherapeutischen und auch arbeitsmedizinischen Bedingungen Bestätigungsanalysen aus Zeit- und vor allem Kostengründen oft nicht durchgeführt und EtG-Befunde allein immunologisch erstellt werden. Die Suche nach Quellen für falsch-positive EtG-Befunde infolge analytischer Unspezifität, wie z. B. Kreuzreaktionen mit dem EtG-Antikörper kommerziell verfügbarer EtG-Immunoassays, sollte deshalb nicht vernachlässigt werden, auch wenn die Literatur nach unserer Kenntnis bisher nur eine solche Ursache beschreibt [3] und das Thema damit weniger prominent erscheint.

In unserem Labor werden immer wieder falsch-positive DRI<sup>®</sup> EIA EtG (Microgenics, Passau) Befunde von 0,1-0,3 mg/L im Urin von Patienten unter Methadon- oder Buprenorphin-Therapie festgestellt. Eine Befragung der betroffenen Patienten ergab wiederholt eine intensive Nutzung von isopropanol(2-Propanol)-basierten Haushaltsreinigern. Die daraufhin von uns durchgeführten Selbstversuche führten zu z. T. überraschenden Ergebnissen:

1. Eine kontrollierte Anwendung des in unserem Labor verwendeten, ethanolfreien, propanolbasierten Handdesinfektionsmittels Sterillium Classic Pure<sup>®</sup> mit 30g/100g 1-Propanol (syn. n-Propanol, Propan-1-ol) und 45g/100g 2-Propanol (syn. iso-Propanol, Propan-2-ol) [4] nach dem Standard DIN EN 1500:2011-05 "Chemical disinfectants and antiseptics - Hygienic

handrub - Test method and requirements" [5] führte in fast allen Fällen zu falsch-positiven DRI<sup>®</sup> EIA EtG Ergebnissen. Diese überschritten sowohl den in den Beurteilungskriterien zur Wiedererlangung des Führerscheins geforderten Cut-off von 0,1 mg/L [6], als auch den vom Hersteller des Testkits empfohlenen und in unserem Labor verwendeten Cut-off von 0,5 mg/L [7], letzteren noch immer deutlich bis zu 8-fach.

2. Die falsch-positiven DRI<sup>®</sup> EIA EtG Ergebnisse resultierten aus der Bildung und Ausscheidung von 1-Propylglucuronid und 2-Propylglucuronid, die wir nach Sterillium-Exposition im Urin mit LC-MS/MS nachweisen konnten.

3. Falsch-positive DRI<sup>®</sup> EIA EtG Ergebnisse durch Propylglucuronide wurden auch nach nur *passiver* Exposition gegenüber den Desinfektionsmitteldämpfen erhalten (geprüft durch Analyse des Urins von während der Handdesinfektion im selben Raum anwesenden passiven Beobachtern).

4. Die falsch-positiven Ergebnisse persistierten bis zu 6 h nach der letzten Desinfektionsmittel-Exposition.

5. Der Aufnahmeweg der Propylalkohole war offenbar inhalativ, da nach Handdesinfektion unter dem Abzug, d. h. Ausschluss der Inhalation von Propanoldämpfen, keine oder kaum Propylglucuronide im Urin nachweisbar und das DRI<sup>®</sup> EIA EtG-Screening richtig-negativ waren.

Da Propylalkohole in Desinfektionsmitteln, Kosmetika, Nahrungsmitteln und der chemischen Industrie weit verbreitet sind [8,9] und auch unter pathologischen Bedingungen wie in der Ketoazidose des Diabetikers gebildet werden [10-13], müssen auch unter klinischen Bedingungen zumindest durch den Patienten bestrittene positive EtG-Ergebnisse durch Massenspektrometrie bestätigt werden.

Noch völlig unklar ist, welche Auswirkungen unsere mit einem propanolbasierten Handdesinfizienz gewonnenen Ergebnisse auf den EtG-Begutachtungsprozess haben, wenn man diese auf ethanolbasierte Handdesinfizienzen überträgt. Einerseits kann sich medizinisches Personal weder der Handdesinfektion entziehen noch das Handdesinfektionsmittel selbst wählen, da dieses in den Hygieneplänen der Einrichtungen vorgeschrieben wird. Andererseits ist das Risiko einer nur *passiven* Exposition erheblich, auch für medizinisches Personal im nicht unmittelbaren Patientenbereich, und zudem für die Betroffenen nicht völlig vermeidbar. Analytisch richtig-positive, aber gutachterlich falsch-positive EtG-Befunde im Urin sind deshalb zumindest bei medizinischem Personal (v. a. chirurgische Handdesinfektion mit langer Einwirkdauer, großer Desinfektionsmittelmenge und starker Lösungsmittellast im Desinfektionsraum!) geradezu vorprogrammiert. Dass dieses nicht nur hypothetischer Natur sondern Realität ist, und in der Vergangenheit zu erheblich nachteiligen Konsequenzen bis zum Berufsverbot führte, wird z. B. in [14] beschrieben.

Unabhängig hiervon bedürfen Therapeuten, Kliniker, Gutachter, aber auch Betroffene einer tiefen Expertise bzgl. der vielfältigen Quellen versteckten Ethanol um analytisch richtig-positive, gutachterlich bzgl. aktiven Alkoholkonsums jedoch falsch-positive EtG-Befunde trotz Abstinenz zu vermeiden bzw. richtig zu erklären. Ob dieses in jedem Fall, auch für den sog. informierten Patienten, zu realisieren ist, bleibt zu prüfen.

#### Anmerkung

Die vollständige Studie und deren komplette Auswertung wurde am 14.08.2012 zur Publikation in einem internationalen Journal eingereicht und unterliegt derzeit der Begutachtung.

## Literatur

- [1] Walsham NE, Sherwood RA. Ethyl glucuronide. *Ann Clin Biochem* 2012;42:110-117.
- [2] Jatlow P, O'Malley SS. Clinical (nonforensic) application of ethyl glucuronide measurement: are we ready? *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:968-975.
- [3] Arndt T, Gierten B, Güssregen B, Werle A, Grüner J. False-positive ethyl glucuronide immunoassay screening associated with chloral hydrate medication as confirmed by LC-MS/MS and self-medication. *Forensic Sci Int* 2009;184:e27-29.
- [4] Sterillium® Classic Pure, Product Information 11.09. 5H, Bode Chemie Hamburg, 2011.
- [5] DIN EN 1500:2011-05, Chemical disinfectants and antiseptics - Hygienic handrub - Test method and requirements (phase 2/step 2), Beuth Verlag, Berlin, 2011.
- [6] Schubert W, Mattern R (Hrsg.). *Urteilsbildung in der Medizinisch-Psychologischen Fahreignungsdiagnostik. Beurteilungskriterien. 2. Aufl.*, Kirschbaum, Bonn, 2009, p178.
- [7] DRI® ethyl glucuronide assay, Package insert. Thermo Fisher Scientific Microgenics Passau, August 2008.
- [8] World Health Organization Task Group on Environmental Health Criteria for 2-Propanol, International Program on Chemical Safety. *Environmental Health Criteria 103: 2-Propanol*. Geneva, 1990; [www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc103.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc103.htm); last cited July 26, 2012.
- [9] World Health Organization Task Group on Environmental Health Criteria for 1-Propanol, International Program on Chemical Safety. *Environmental Health Criteria 102: 1-Propanol*. Geneva, 1990; [www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc102.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc102.htm); last cited July 26, 2012.
- [10] Tiess D. Über endogene Aceton-(Propan-2-on)- und Isopropanol-(Propan-2-ol)-Konzentrationen im menschlichen Körper nach ketoacidotischen Zuständen. *Z gesamte Hyg* 1985;31:527-529.
- [11] Tiess D. Zur Biotransformation Aceton(Propan-2-on)/Isopropanol (Propan-2-ol) in der Leber. *Z gesamte Hyg* 1985;31:530-531.
- [12] Petersen TH, Williams T, Nuwayhid N, Harnuff R. Postmortem detection of isopropanol in ketoacidosis. *J Forensic Sci* 2012;57:674-678.
- [13] Rosenbloom AL. The management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Ther* 2010;1:103-120.
- [14] Helliker K. A test for alcohol – and its flaws. A new screen detects Sunday's gin in Monday's urine but it may be ensnaring some innocent people too. *The Wall Street Journal*, 2006, August 12; <http://online.wsj.com/article/SB115534928148134109.html> (zuletzt geprüft 22.08.2012).

## Abstract

We report on false-positive ethyl glucuronide DRI® enzyme immunoassay results in urine which were obtained after hand disinfection with a propanol-based ethanol-free hand sanitizer and after passive exposition to the sanitizer vapour. We show by LC-MS/MS that these results are due to the presence of 1- and 2-propyl glucuronide in urine formed after inhalative resorption of the sanitizer vapour. From this follows, a confirmation analysis of positive EtG immunoassay results is essential even in clinical toxicology and especially if the patient denies ethanol consumption.