

# LZI Fentanyl-Enzymimmunoassay

Für Beckman Coulter, Inc.

REF C68809 (100/37,5 mL R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub> Set)

2-8 °C

IVD Nur für die In-vitro-Diagnostik



Lin-Zhi International, Inc.

Verkauf nur außerhalb der USA

## Bestimmungsgemäße Verwendung

Der Fentanyl-Enzymimmunoassay von LZI für Beckman Coulter, Inc. dient der qualitativen und semiquantitativen Bestimmung von Norfentanyl in menschlichem Urin bei einem Cutoff-Wert von 5 ng/ml, wenn dieser für Norfentanyl kalibriert ist. Der Assay ist für eine Reihe von Laborautomaten für die klinische Chemie bestimmt.

Der Assay liefert nur ein vorläufiges Analyseergebnis. Zur Bestätigung des Analyseergebnisses muss ein spezifischeres alternatives chemisches Bestätigungsverfahren (beispielsweise Gas- bzw. Flüssigkeitschromatographie und Massenspektrometrie) eingesetzt werden. (1, 2). Bei jedem Testergebnis auf Drogenmissbrauch muss eine klinische Abwägung und professionelle Einschätzung erfolgen, insbesondere wenn das vorläufige Testergebnis positiv ist.

## Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Fentanyl ist ein wichtiges Opioidanalgetikum, das häufig bei chirurgischen Eingriffen verwendet wird und unter das Betäubungsmittelgesetz fällt (3). Fentanyl wird am häufigsten transdermal in Form von Hautpflastern, als „Lutscher“ mit Wirkstoffaufnahme im Mund über die Schleimhaut oder intravenös verabreicht. Es ist 50-100 mal stärker als Morphin (4, 5) und es wurden bereits Fälle von Fentanylmissbrauch durch intravenöse Injektion, Inhalation, orale oder nasale Einnahme berichtet (6). Fentanyl wird zur Behandlung von akuten und chronischen Schmerzen eingesetzt, meist bei Patienten, die nicht mehr auf hohe Dosen weniger potenter Opioide wie Morphin oder Oxycodon ansprechen. Aufgrund seiner hohen Wirksamkeit und breiten Verfügbarkeit als verschreibungspflichtiges Medikament kam es bei medizinischen Fachkräften, Schmerzpatienten und Freizeitkonsumenten zu Fentanylmissbrauch (7). Durch seine kurze Eliminationshalbwertszeit und die hohe Verstoffwechslungsrate von etwa 90 % ist Fentanyl im Urin nur schwer nachweisbar (8). Fentanyl unterliegt einer ausgedehnten Biotransformation in der Leber zu Metaboliten, die aus der Hydrolyse hervorgehen, N-Dealkylierungs- und Hydroxylierungsreaktionen (9). Bei einer intravenösen Fentanyl-dosis werden bis zu 85 % über einen Zeitraum von 3 bis 4 Tagen im Urin ausgeschieden, wobei 0,4-6 % als unverändertes Fentanyl und 26-55 % als Norfentanylmetabolit eliminiert werden (10).

Fentanylanaloga haben ebenfalls eine hochpotente analgetische Wirkung. Es liegen zahlreiche Berichte über modifizierte, mit Fentanyl verwandte Verbindungen vor, die als Designerdrogen missbraucht werden (11-13). Andere seit kurzem verfügbare Fentanylanaloga, die mit Missbrauch und schweren Intoxikationen in Verbindung gebracht werden, sind Butyryl-Fentanyl und 4-Fluorobutyryl-Fentanyl (14-18).

## Testprinzip

Der Fentanyl-Enzymimmunoassay von LZI ist ein homogener Enzymimmunoassay als gebrauchsfertiges Flüssigreagenz. Der Test basiert auf der kompetitiven Bindung zwischen dem Wirkstoff in der Probe und dem mit dem Enzym Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH) markierten Wirkstoff an eine feste Menge an Antikörpern im Reagenz (19). Die Enzymaktivität nimmt bei Bindung an den Antikörper ab, und die Wirkstoffkonzentration in der Probe wird anhand der Enzymaktivität gemessen. Weist die Probe keinen Wirkstoff auf, bindet das mit Fentanyl markierte G6PDH-Konjugat an den Antikörper, und die Enzymaktivität wird gehemmt. Ist hingegen Wirkstoff in der Probe vorhanden, würde der Antikörper an den freien Wirkstoff binden; das nicht gebundene, mit Fentanyl markierte G6PDH weist dann seine maximale Enzymaktivität auf. Das aktive Enzym wandelt Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) in NADH um, was zu einer Absorptionsänderung führt, die spektrophotometrisch bei 340 nm gemessen werden kann.

## Mitgelieferte Reagenzien

**Antikörper/Substrat-Reagenz (R<sub>1</sub>):** Enthält einen murinen monoklonalen Anti-Fentanyl-Antikörper, Glucose-6-Phosphat (G6P), Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD), Stabilisatoren und Natriumazid (0,09 %) als Konservierungsmittel.

**Enzym-Wirkstoff-Konjugat-Reagenz (R<sub>2</sub>):** Enthält mit Fentanyl markierte Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH) in Puffer mit Natriumazid (0,09 %) als Konservierungsmittel.

## Kalibratoren und Kontrollen\*

\*Kalibratoren und Kontrollen sind separat oder als semiquantitatives Set erhältlich und enthalten negativen Humanurin mit Natriumazid als Konservierungsmittel.

Qualitative Kalibrierung	ART.-NR.
LZI Qualitativer Norfentanyl-Kalibrator NFEN Cutoff-Kalibrator (5 ng/ml)	C68810

## Kalibratoren und Kontrollen, Fortsetzung

Semiquantitative Kalibrierung	ART.-NR.
LZI Universeller Negativ-Kalibrator	C68807
LZI Semiquantitativer Norfentanyl-Kalibratorsatz NFEN Niedrig-Kalibrator (2,5 ng/ml) NFEN Cutoff-Kalibrator (5 ng/ml) NFEN intermediärer Kalibrator (10 ng/ml) NFEN Hoch-Kalibrator (20 ng/ml)	C68811

Kontrollen	ART.-NR.
LZI Norfentanyl-Kontrolle Stufe 1 NFEN-Kontrolle Stufe 1 (3,75 ng/ml)	C68821
LZI Norfentanyl-Kontrolle Stufe 2 NFEN-Kontrolle Stufe 2 (6,25 ng/ml)	C68822

## Sonstige

Wedge	ART.-NR.
OSR Fläschchen-Set, 20 x 60 ml	63093
OSR Fläschchen-Set, 20 x 30 ml	63094

## Vorsichtsmaßnahmen und Warnungen

- Dieser Test darf nur für die In-vitro-Diagnostik verwendet werden. Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.
- Das im Reagenz enthaltene Konservierungsmittel Natriumazid kann in Abflussleitungen aus Metall explosive Verbindungen bilden. Beim Entsorgen derartiger Reagenzien und Abfallprodukte muss immer mit sehr viel Wasser gespült werden, damit sich kein Azid ansammelt. Siehe National Institute for Occupational Safety and Health Bulletin: Explosive Azide Hazards (20).
- Die Reagenzien nach Ablauf ihres Verfallsdatums nicht mehr verwenden.

## Aufbereitung und Lagerung der Reagenzien

Die Reagenzien sind gebrauchsfertig. Die Reagenzien müssen nicht angesetzt werden. Wenn nicht in Gebrauch, sollten alle Komponenten des Assays bei 2-8 °C gekühlt werden.

## Gewinnung und Handhabung der Probe

Für den Test stets frische Urinproben verwenden. Falls die Probe nicht sofort untersucht werden kann, ist sie gekühlt bei 2-8 °C für bis zu vier Wochen (19) und bei Raumtemperatur für bis zu vier Wochen haltbar (21, 22). Für eine längere Lagerung sollte die Probe bei -20 °C eingefroren und vor der Verarbeitung aufgetaut werden. Laut Studien sind Norfentanyl-Urinproben bei -20 °C bis zu drei Jahre lang stabil (23).

Die Angaben zur Probenstabilität wurden durch experimentelle Daten des Herstellers oder auf der Grundlage von Literaturveröffentlichungen und nur für die im Methodenblatt angegebenen Temperaturen/Zeiträumen ermittelt. Es liegt in der Verantwortung des jeweiligen Labors, anhand aller verfügbaren Literaturangaben und/oder eigenen Studien spezifische Stabilitätskriterien für sich zu definieren.

Die Proben sollten zur Analyse auf Raumtemperatur (18-25 °C) gebracht werden. Stark getrübbte Proben sollten vor der Analyse zentrifugiert werden. Manipulationen können die Testergebnisse verfälschen. Bei Verdacht auf Probenmanipulation muss eine neue Probe gewonnen werden und beide Proben sind zur Untersuchung an ein Labor weiterzuleiten.

Handhaben Sie alle Urinproben als potenziell infektiös.

## Gerät

Zur Durchführung dieses homogenen Immunoassays können klinisch-chemische Analyseautomaten zum Einsatz kommen, die eine konstante Temperatur aufrechterhalten, die Probe pipettieren, die Reagenzien mischen, die Enzymgeschwindigkeiten bei 340 nm messen und die Reaktion genau takten können.

Die in diesem Beipackzettel aufgeführten Leistungsmerkmale wurden auf einem Beckman Coulter AU680 validiert.

## Testablauf

Zur Durchführung dieses homogenen Enzymimmunoassays sind Analysatoren mit den oben angegebenen Spezifikationen geeignet. Vor der Durchführung des Tests sind die spezifischen Parameter für jedes Analysegerät zu beachten. Es sind zusätzliche Waschschritte erforderlich, siehe Parameterblatt für den jeweiligen Laborautomaten.

Zur qualitativen Analyse kommt als Cutoff-Kalibrator die Konzentration 5 ng/ml zum Einsatz. Der Cutoff-Wert wurde auf 100 normiert. Positive Proben haben Ergebnisse  $\geq 100$  und werden mit einem (P) gekennzeichnet. Zur semiquantitativen Analyse werden alle fünf Kalibratoren einschließlich des universellen negativen Kalibrators eingesetzt.

Nach jedem Wechsel der Reagenzienfläschchen sowie nach einem Wechsel der Kalibratoren bzw. der Reagenziencharge sollte eine Neukalibrierung erfolgen. Zur Überwachung der Cutoff-Stufe stehen Kontrollen in zwei Konzentrationen zur Verfügung: 3,75 ng/ml und 6,25 ng/ml.

## Kalibrierung und Qualitätskontrolle

Zur Sicherstellung der ordnungsgemäßen Assay-Leistung wird entsprechend der guten Laborpraxis die Durchführung von Kontrollproben mit mindestens zwei unterschiedlichen Konzentrationen empfohlen (eine positive und eine negative Kontrolle im Bereich des Cutoff-Wertes). Entsprechend dem Handbuch des Gerätesystems sollten die Kontrollen nach jeder neuen Kalibrierung sowie nach bestimmten Wartungs- und Fehlerbehebungsverfahren durchgeführt werden. Jedes Labor sollte selbst festlegen, wie häufig es Kontrollen durchführt. Beim Auftreten von Trends oder plötzlichen Änderungen der Kontrollwerte sollten alle Betriebsparameter überprüft oder Unterstützung durch den für Sie zuständigen Ansprechpartner von Beckman Coulter eingeholt werden. Labors sollten alle Bundes-, Landes- und örtlichen Gesetze sowie Richtlinien und Vorschriften erfüllen.

## Ergebnisse

**Hinweis:** Ein positives Testergebnis bedeutet nicht zwangsläufig, dass jemand diese Droge eingenommen hat, während ein negatives Testergebnis auch nicht unbedingt besagt, dass jemand diese Droge nicht eingenommen hat. Die Zuverlässigkeit von Drogentests unterliegt einer Reihe von Faktoren.

**Qualitativ:** Zur Unterscheidung vorläufig positiver von negativen Proben wird der Cutoff-Kalibrator mit 5 ng/ml Norfentanyl als Referenz verwendet. Eine Probe mit einer Absorptionsänderung ( $\Delta$ MAU) gleich oder größer als der mit dem Cutoff-Kalibrator erhaltene Wert gilt als vorläufig positiv. Eine Probe mit einer Absorptionsänderung ( $\Delta$ MAU kleiner als der mit dem Cutoff-Kalibrator erhaltene Wert gilt als negativ.

**Semiquantitativ:** Der semiquantitative Modus dient folgendem Zweck:

- (1) Labore können so eine geeignete Verdünnung der Probe für die Verifizierung durch ein Bestätigungsverfahren wie GC/MS, LC/MS ermitteln oder
- (2) Labore in die Lage versetzen, Verfahren zur Qualitätskontrolle einzuführen.

Wenn eine Annäherung an die Konzentration erforderlich ist, kann mit fünf Kalibratoren eine Kalibrierkurve erstellt werden. Die Konzentration von Norfentanyl in der Probe kann dann anhand der Kalibrierkurve ermittelt werden.

## Einschränkungen

1. Borsäure mit 1 % Gewichtsprozent (w/v) kann zu falsch negativen Ergebnissen führen. Borsäure wird nicht als Konservierungsmittel für Urin empfohlen.[
2. Dextromethorphan kann bei Konzentrationen von mehr als 25.000 ng/ml zu falsch positiven Ergebnissen führen.
3. Ein vorläufiges positives Ergebnis dieses Tests zeigt nur das Vorliegen von Norfentanyl an und korreliert nicht notwendigerweise mit dem Ausmaß der physiologischen und psychologischen Auswirkungen (z. B. Vergiftung). *Der Test ist nicht zur Quantifizierung der einzelnen Analyten in Proben vorgesehen.*
4. Ein negatives Ergebnis bedeutet nicht automatisch, dass der Betreffende keine Drogen eingenommen hat.
5. Bei der Angabe der Ergebnisse ist Vorsicht geboten, da zahlreiche Faktoren (z. B. Flüssigkeitsaufnahme, endogene oder exogene Störfaktoren) das Ergebnis des Urintests beeinflussen können.[
6. Vorläufige positive Ergebnisse sollten durch andere chemische Analyseverfahren (beispielsweise Chromatographie), vorzugsweise GC/MS oder LC/MS, bestätigt werden.
7. *Der Assay ist nur zum Testen von menschlichem Urin geeignet.*
8. Der Test dient nicht der therapeutischen Arzneimittelüberwachung.

## Typische Leistungsmerkmale

Die nachstehenden Ergebnisse wurden auf einem einzelnen Analyseautomaten AU680 von Beckman Coulter für die klinische Chemie erzielt.

### Präzision:

**Semiquantitative Analyse:** Die folgenden Konzentrationen wurden mit Referenzkurven von 5 Kalibratoren bestimmt. Typische Ergebnisse wurden in ng/ml gemessen.

Konzentration	Innerhalb des Laufs (N=22)			Gesamtpräzision (N=88)		
	Mittelwert	SD	% VK	Mittelwert	SD	% VK
0 ng/mL	0,0	0,2	K. A.	0,0	0,2	K. A.
1,25 ng/mL	1,4	0,2	13,6 %	1,4	0,2	15,8 %
2,5 ng/mL	2,6	0,2	6,1 %	2,6	0,2	8,4 %
3,75 ng/mL	3,8	0,2	5,3 %	3,8	0,2	6,3 %
5 ng/mL	5,2	0,2	3,5 %	5,2	0,2	4,6 %
6,25 ng/mL	6,4	0,2	3,6 %	6,4	0,3	4,9 %
7,5 ng/mL	8,0	0,3	3,3 %	8,0	0,3	3,7 %
8,75 ng/mL	9,2	0,2	2,0 %	9,2	0,3	2,8 %
10 ng/mL	10,2	0,4	3,8 %	10,2	0,5	4,4 %

5 ng/ml Cutoff		Innerhalb des Laufs (N=22)		Lauf-zu-Lauf (N=88)	
Konzentration	% des Cutoffs	Anzahl Proben	EIA-Ergebnis	Anzahl Proben	EIA-Ergebnis
0 ng/mL	-100,0 %	22	22 Neg	88	88 Neg
1,25 ng/mL	-75,0 %	22	22 Neg	88	88 Neg
2,5 ng/mL	-50,0 %	22	22 Neg	88	88 Neg
3,75 ng/mL	-25,0 %	22	22 Neg	88	88 Neg
5 ng/mL	100,0 %	22	3 Neg/ 19 Pos	88	24 Neg/ 64 Pos
6,25 ng/mL	+25,0 %	22	22 Pos	88	88 Pos
7,5 ng/mL	+50,0 %	22	22 Pos	88	88 Pos
8,75 ng/mL	+75,0 %	22	22 Pos	88	88 Pos
10 ng/mL	+100,0 %	22	22 Pos	88	88 Pos

**Qualitative Analyse:** Es wurden folgende Konzentrationen evaluiert.

Typische qualitative Ergebnisse (gemessen mittels  $\Delta$ OD, mAU) waren wie folgt:

Konzentration	Innerhalb des Laufs (N=22)			Gesamtpräzision (N=88)		
	Mittelwert	SD	% VK	Mittelwert	SD	% VK
0 ng/mL	-11,1	4,3	K. A.	-11,1	5,2	K. A.
1,25 ng/mL	12,2	3,2	26,9 %	12,2	3,8	31,2 %
2,5 ng/mL	34,1	3,3	9,9 %	34,1	4,1	12,0 %
3,75 ng/mL	52,3	3,9	7,6 %	52,3	5,0	9,7 %
5 ng/mL	71,9	3,2	4,5 %	71,9	4,5	6,3 %
6,25 ng/mL	92,5	3,4	3,6 %	92,5	4,1	4,4 %
7,5 ng/mL	115,2	4,1	3,6 %	115,2	4,7	4,1 %
8,75 ng/mL	132,6	3,7	2,8 %	132,6	4,3	3,2 %
10 ng/mL	146,9	3,3	2,3 %	146,9	4,0	2,7 %

**Qualitative Analyse:** Es wurden folgende Konzentrationen evaluiert.

Typische qualitative Ergebnisse (gemessen mittels  $\Delta$ OD, mAU) waren wie folgt:

5 ng/mL Cutoff		Innerhalb des Laufs (N=22)		Lauf-zu-Lauf (N=88)	
Konzentration	% des Cutoffs	Anzahl Proben	EIA-Ergebnis	Anzahl Proben	EIA-Ergebnis
0 ng/mL	0 %	22	22 Neg	88	88 Neg
1,25 ng/mL	25 %	22	22 Neg	88	88 Neg
2,5 ng/mL	50 %	22	22 Neg	88	88 Neg
3,75 ng/mL	75 %	22	22 Neg	88	88 Neg
5 ng/mL	100 %	22	20 Neg/ 2 Pos	88	62 Neg/ 26 Pos
6,25 ng/mL	125 %	22	22 Pos	88	88 Pos
7,5 ng/mL	150 %	22	22 Pos	88	88 Pos
8,75 ng/mL	175 %	22	22 Pos	88	88 Pos
10 ng/mL	200 %	22	22 Pos	88	88 Pos

**Genauigkeit:** 101 unverfälschte klinische Urinproben wurden mit dem LZI Fentanyl-Enzymimmunoassay getestet und mittels GC/MS oder LC/MS bestätigt. In der nachstehenden Tabelle gelten Proben mit einer Norfentanyl-Konzentration von mehr als 5 ng/ml laut LC/MS als positiv und Proben mit Norfentanyl-Konzentrationen unter 5 ng/ml laut LC/MS als negativ. Proben mit einer Konzentration  $\pm 50$  % des Cutoff-Wertes gelten als Cutoff-nahe Proben. Die Korrelationsergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

**Semiquantitative Studie zur Genauigkeit:**

5 ng/mL Cutoff	Neg	<50 % des Cutoff-Wertes	Cutoff-nah Neg	Cutoff-nah Pos	Hoch Pos	% Übereinstimmung
Positiv	0	1*	6**	8	41	100,0 %
Negativ	21	19	5	0	0	86,5 %

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse für die Proben ohne Übereinstimmung zusammen:

5 ng/mL Cutoff	Norfentanyl LC/MS (ng/mL)	LC/MS	LZI EIA (ng/mL)	LZI EIA
38*	1,5	Neg	6,1	Pos
44**	3,0	Neg	6,0	Pos
46**	3,3	Neg	9,6	Pos
47**	3,5	Neg	14,0	Pos
48**	3,8	Neg	18,5	Pos
50**	4,2	Neg	9,6	Pos
52**	4,6	Neg	15,7	Pos

Qualitative Studie zur Genauigkeit:

5 ng/mL Cutoff	Neg	<50 % des Cutoff-Wertes	Cutoff-nah Neg	Cutoff-nah Pos	Hoch Pos	% Übereinstimmung
Positiv	0	1*	6**	8	41	100,0 %
Negativ	21	19	5	0	0	86,5 %

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse für die Proben ohne Übereinstimmung zusammen:

5 ng/mL Cutoff	Norfentanyl LC/MS (ng/mL)	LC/MS	LZI EIA (mAU)	Cutoff-Wert (mAU)	LZI EIA
38*	1,5	Neg	76,7	68,5	Pos
44**	3,0	Neg	82,2	64,1	Pos
46**	3,3	Neg	121,9	68,5	Pos
47**	3,5	Neg	151,4	64,0	Pos
48**	3,8	Neg	192,4	64,0	Pos
50**	4,2	Neg	115,8	63,1	Pos
52**	4,6	Neg	162,2	68,5	Pos

**Spezifität:** Verschiedene potenziell störende Substanzen wurden auf Kreuzreaktivität mit dem Assay getestet. Der wirkstofffreien Urin-Kalibrator-Matrix wurden verschiedenen Konzentrationen der Prüfsubstanzen zugesetzt, die dann mit dem Cutoff-Kalibrator verglichen wurden.

In der folgenden Tabelle ist die Konzentration jeder Prüfsubstanz aufgeführt, die eine Reaktion ergab, welche in etwa der des Cutoff-Kalibrators entspricht (als positiv) bzw. die maximale Konzentration der Prüfsubstanz, welche eine Reaktion unterhalb der Reaktion des Cutoff-Kalibrators zeigte (als negativ). Hochkonzentrierte Verbindungen, deren Ergebnisse unter dem Cutoff-Wert lagen, wurden als „Nicht nachgewiesen“ (ND) aufgeführt.

**Fentanyl und Metaboliten:**

Substanz	Testkonzentration (ng/ml)	% Kreuzreaktivität	Ergebnis
Fentanyl	3,2	156,25 %	Positiv
Norfentanyl	5	100,0 %	Positiv

**Strukturell verwandte Substanzen:**

Substanz	Testkonzentration (ng/ml)	% Kreuzreaktivität	Ergebnis
4-Fluoro-isobutyryl-fentanyl	35	14,29%	Pos
9-Hydroxyrisperidon	100.000	0,01 %	Neg
Acetylfentanyl	7	71,43 %	Pos
Acetylnorfentanyl	100	5,00 %	Pos
Acrylfentanyl	3,5	142,86%	Pos
Alfentanil	100.000	0,01 %	Neg
Butyrylfentanyl	3,5	142,86%	Pos
Butyrylnorfentanyl	35	14,29%	Pos
Carfentaniloxalat	100.000	0,01 %	Neg
Cis-d, I 3-Methylfentanyl	8,5	58,82 %	Pos
Cyclopropylnorfentanyl	20	25,0 %	Pos
Despropionylfentanyl (4-ANPP)	100.000	0,01 %	Neg
Furanylfentanyl	6	81,97 %	Pos
Furanyl norfentanyl	180	2,78 %	Pos
(±)-β-Hydroxythiofentanyl	5	100,00 %	Pos
Isobutyrylfentanyl	20	25,0 %	Pos
Isobutyrylnorfentanyl	400	1,25 %	Pos
Labetalol-Hydrochlorid	100.000	0,01 %	Neg
Methoxyacetylfentanyl	3,5	142,86%	Pos
MT-45	100.000	0,01 %	Neg
N-benzyl-furanyl-norfentanyl	12	41,67 %	Pos
N-benzyl-para-fluoro-norfentanyl	4,2	119,05 %	Pos
Norcarfentaniloxalat	100.000	0,01 %	Neg
Ocfentanil	3,5	142,86%	Pos
Para-fluorobutyryl-fentanyl (P-FBF)	5,5	90,91 %	Pos
para-Fluorofentanyl	3,1	163,93 %	Pos
Remifentanil	100.000	0,01 %	Neg
Risperidon	100.000	0,01 %	Neg
Sufentanil	100.000	0,01 %	Neg

**Strukturell verwandte Substanzen, Fortsetzung:**

Substanz	Testkonzentration (ng/ml)	% Kreuzreaktivität	Ergebnis
Thienylfentanyl	3,5	142,86%	Pos
Thiofentanyl	3,2	156,25 %	Pos
Trans-d, I 3-Methylfentanyl	6	83,33 %	Pos
Trazodon	100.000	0,01 %	Neg
U-47700	100.000	0,01 %	Neg
Valerylfentanyl	95	5,26 %	Pos
o-1-Hydroxy Fentanyl	320	1,56 %	Pos

**Strukturell nicht verwandte Substanzen:**

Substanz	Zugesetzt [ ] (ng/ml)	Zugesetzte Norkonzentration		
		0 ng/ml	Kontrolle 3,75 ng/ml	Kontrolle 6,25 ng/ml
(1S,2S)-(+)-Pseudoephedrin	100.000	ND	Neg	Pos
6-Acetylmorphin	10.000	ND	Neg	Pos
Acetaminophen	100.000	ND	Neg	Pos
Acetylsalicylsäure	100.000	ND	Neg	Pos
Amitriptylin	100.000	ND	Neg	Pos
Amlodipinbesylat	100.000	ND	Neg	Pos
Amoxicillin	100.000	ND	Neg	Pos
Atorvastatin	20.000	ND	Neg	Pos
Benzoyllecgonin	100.000	ND	Neg	Pos
Buprenorphin	100.000	ND	Neg	Pos
Bupropion	100.000	ND	Neg	Pos
Caffein	100.000	ND	Neg	Pos
Carbamazepin	100.000	ND	Neg	Pos
Cetirizin	100.000	ND	Neg	Pos
Chlorpheniramin	100.000	ND	Neg	Pos
Chlorpromazin	100.000	ND	Neg	Pos
Clomipramin	100.000	ND	Neg	Pos
Codein	100.000	ND	Neg	Pos
d-Amphetamin	100.000	ND	Neg	Pos
Desipramin	100.000	ND	Neg	Pos
Dextromethorphan	40.000	Pos	Pos	Pos
Diphenhydramin	100.000	ND	Neg	Pos
d-Methamphetamin	100.000	ND	Neg	Pos
Duloxetin	100.000	ND	Neg	Pos
Fluoxetin	100.000	ND	Neg	Pos
Fluphenazin	100.000	ND	Neg	Pos
Gabapentin	100.000	ND	Neg	Pos
Hydrocodon	100.000	ND	Neg	Pos
Hydromorphon	100.000	ND	Neg	Pos
Ibuprofen	100.000	ND	Neg	Pos
Imipramin	100.000	ND	Neg	Pos
Lisinopril	100.000	ND	Neg	Pos
Loratadin	100.000	ND	Neg	Pos
Losartan	10.000	ND	Neg	Pos
l-Thyroxin	10.000	ND	Neg	Pos
MDA (3,4-methylenedioxyamphetamin)	100.000	ND	Neg	Pos
MDEA	100.000	ND	Neg	Pos
MDMA (3,4-Methylenedioxyamphetamin)	100.000	ND	Neg	Pos
Meperidin	100.000	ND	Neg	Pos
Metformin	100.000	ND	Neg	Pos
Methadon	100.000	ND	Neg	Pos
Metoprolol	100.000	ND	Neg	Pos
Morphin	100.000	ND	Neg	Pos
Nicotin	100.000	ND	Neg	Pos
Nortriptylin	100.000	ND	Neg	Pos
Omeprazol	100.000	ND	Neg	Pos
Oxazepam	100.000	ND	Neg	Pos
Oxycodon	100.000	ND	Neg	Pos
Oxymorphon	100.000	ND	Neg	Pos
Phencyclidin (PCP)	100.000	ND	Neg	Pos
Phenobarbital	100.000	ND	Neg	Pos
Quetiapin	100.000	ND	Neg	Pos
Ramitidin	100.000	ND	Neg	Pos
Salbutamol (Albuterol)	100.000	ND	Neg	Pos
Setrafin	100.000	ND	Neg	Pos
THC-COOH				
11-Nor-Delta-9-THC-9-carboxylsäure)	100.000	ND	Neg	Pos
Tramadol	100.000	ND	Neg	Pos
Zolpidem	10.000	ND	Neg	Pos

Möglicherweise können andere, oben nicht aufgeführte Substanzen und/oder Faktoren den Test beeinträchtigen und zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Die folgende strukturell nicht verwandte Substanz, die bei  $\pm 25\%$  der Cutoff-Konzentrationen störte, wurde dann gepooltem negativem menschlichem Urin bei  $\pm 50\%$  der Cutoff-Konzentrationen (2,5 ng/ml und 7,5 ng/ml) für den Assay zugesetzt. Bei Dextromethorphan wurden weiterhin Störungen beobachtet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Substanz	Zusatz [ ] (mg/dl)	Zugesetzte Norfentanylkonzentration		
		0 ng/ml	2,5 ng/ml	7,5 ng/mL
Dextromethorphan	40.000	Pos	Pos	Pos

#### Studie zur Interferenz von endogenen und konservierenden Substanzen:

Für den Assay wurden gepooltem negativem Humanurin und den beiden Kontrollstufen (3,75 ng/ml und 6,25 ng/ml) folgende endogene Substanzen zugesetzt. Die so angesetzte Lösung wurde mit dem Cutoff-Kalibrator verglichen.

Bei Borsäure wurden Störungen beobachtet. Keine weiteren größeren Störungen durch diese Substanzen bei physiologisch relevanten Konzentrationen, da alle angesetzten Proben im Vergleich mit dem Cutoff-Wert von 5 ng/ml korrekte entsprechende vorläufige positive/negative Ergebnisse lieferten. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Endogene Substanz	Zugesetzt [ ] (mg/dl)	Zugesetzte Norfentanylkonzentration		
		0 ng/ml	Kontrolle 3,75 ng/ml	Kontrolle 6,25 ng/ml
Aceton	1000	Neg	Neg	Pos
Ascorbinsäure	1500	Neg	Neg	Pos
Bilirubin	2	Neg	Neg	Pos
Borsäure	1000	Neg	Neg	Neg
Calciumchlorid (CaCl <sub>2</sub> )	300	Neg	Neg	Pos
Citronensäure (pH 3)	800	Neg	Neg	Neg
Creatinin	500	Neg	Neg	Pos
Ethanol	1000	Neg	Neg	Pos
Galactose	10	Neg	Neg	Pos
$\gamma$ -Globulin	500	Neg	Neg	Pos
Glucose	3000	Neg	Neg	Pos
Hämoglobin	300	Neg	Neg	Pos
$\beta$ -hydroxybuttersäure	100	Neg	Neg	Pos
Humanes Serumalbumin	500	Neg	Neg	Pos
Oxalsäure	100	Neg	Neg	Pos
Kaliumchlorid	6000	Neg	Neg	Neg
Riboflavin	7,5	Neg	Neg	Pos
Harnstoff	6000	Neg	Neg	Pos
Harnsäure	10	Neg	Neg	Pos
Natriumazid	1000	Neg	Neg	Pos
Natriumchlorid	6000	Neg	Neg	Pos

#### Studie zur Interferenz von endogenen und konservierenden Substanzen, Fortsetzung:

Die folgenden Substanzen, die bei  $\pm 25\%$  der Cutoff-Konzentrationen störten, wurden dann negativem Urin und bei  $\pm 50\%$  der Cutoff-Konzentrationen (2,5 ng/ml und 7,5 ng/ml) für den Assay zugesetzt.

Bei Borsäure 1 % Gewichtsprozent (w/v) wurden weiterhin Störungen beobachtet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Endogene Substanz	Zusatz [ ] (mg/dl)	Zugesetzte Norfentanylkonzentration		
		0 ng/ml	2,5 ng/ml	7,5 ng/mL
Borsäure	1000	Neg	Neg	Neg
Citronensäure (pH 3)	800	Neg	Neg	Pos
Kaliumchlorid	6000	Neg	Neg	Pos

**Untersuchung zur pH-Interferenz:** Negativer Urin und Urin, der mit dem Analyten auf die beiden Kontrollstufen (3,75 ng/ml und 6,25 ng/ml) angereichert wurde, wurden auf die folgenden pH-Werte eingestellt und mit dem Assay getestet. Die auf den pH-Wert eingestellten Lösungen wurden mit dem Cutoff-Kalibrator verglichen.

Bei diesen pH-Werten zeigten sich keine weiteren größeren Störungen, da alle pH-Einstellungen im Vergleich mit dem Cutoff-Wert von 5 ng/ml korrekte entsprechende vorläufige positive/negative Ergebnisse lieferten. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

pH	Zugesetzte Norfentanylkonzentration		
	0 ng/ml	Kontrolle 3,75 ng/ml	Kontrolle 6,25 ng/ml
pH 3	Neg	Neg	Pos
pH 4	Neg	Neg	Pos
pH 5	Neg	Neg	Pos
pH 6	Neg	Neg	Pos
pH 7	Neg	Neg	Pos
pH 8	Neg	Neg	Pos
pH 9	Neg	Neg	Pos
pH 10	Neg	Neg	Pos
pH 11	Neg	Neg	Pos

**Spezifisches Gewicht:** Proben mit einem spezifischen Gewicht von 1,003 bis 1,028 wurden in jeweils drei Teilmengen unterteilt und entweder ohne oder mit Norfentanyl in einer Konzentration von 3,75 bzw. 6,25 ng/ml (die Konzentrationen der Negativ- bzw. Positivkontrolle) versetzt. Diese Proben wurden dann semiquantitativ und qualitativ evaluiert. Es fand sich keine Störung.

#### Reagenzien- und Kalibrator-/Kontrollenstabilität nach

**Fläschchenöffnung:** Echtzeitdaten für Untersuchungen zur Reagenz- und Kalibrator-/Kontrollenstabilität nach Fläschchenöffnung bei Kälte (2-8 °C) wurden über einen Zeitraum von bis zu 736 Tagen durchgeführt. Die Ergebnisse der Untersuchungen an geöffneten Fläschchen zeigen, dass die Degradation bis Tag 736 minimal ist, und lassen auf der Grundlage der Echtzeitdaten auf eine Stabilität geöffneter Fläschchen von bis zu 24 Monaten schließen. Für maximale Haltbarkeit sollten Reagenzien und geöffnete Kalibratoren/Kontrollen bei 2-8 °C gelagert werden.

#### Kalibrator-/Kontrollenstabilität bei ungeöffneten Fläschchen:

Echtzeitdaten für Untersuchungen zur Reagenz- und Kalibrator-/Kontrollenstabilität ungeöffneter Fläschchen bei Kälte (2-8 °C) wurden über einen Zeitraum von bis zu 736 Tagen durchgeführt. Die Ergebnisse von Untersuchungen an ungeöffneten Fläschchen zeigen, dass die Degradation bei Kälte (2-8 °C) von Tag 1 bis 736 minimal ist. Für maximale Haltbarkeit sollten Reagenzien und geöffnete Kalibratoren/Kontrollen bei 2-8 °C gelagert werden.

#### Verwendete Symbole

	Autorisierter Repräsentant		Chargennummer
	Biologische Risiken		Hersteller
	CE-Zeichen		R <sub>1</sub> , Antikörper/Substrat-Reagenz
	Gebrauchsanweisung beachten		R <sub>2</sub> , Enzym-Wirkstoff-Konjugat-Reagenz
	Inhalt		Artikelnummer
	Ursprungsland		Sicherheitsdatenblatt
	Herstellungsdatum		Temperaturgrenzwerte
	Global Trade Item Number		Testkitnummer
	In Vitro-Diagnostikum		Verfallsdatum

#### Zusätzliche Angaben

Detaillierte Informationen zur Serie AU 8 und den Systemen DxC AU finden Sie im entsprechenden Gerätehandbuch.

Da Beckman Coulter das Reagenz weder herstellt noch Qualitätskontrollen oder andere Untersuchungen der einzelnen Chargen durchführt, kann Beckman Coulter nicht für die Qualität der ermittelten Daten verantwortlich gemacht werden, die durch die Leistung des Reagenzes, Abweichungen zwischen den Reagenzchargen oder Protokolländerungen durch den Hersteller bedingt sind.

Eingetragene Marken sind das Eigentum der jeweiligen Inhaber.

#### Transportschäden

Sollte dieses Produkt bei Lieferung Schäden aufweisen, benachrichtigen Sie bitte Ihr Beckman Coulter Clinical Support Center.

#### Literaturverzeichnis

- Urine Testing for Drug of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73, 1986.
- Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program, National Institute on Drug Abuse, Federal Register, 23(82):7920-7970 (2017).
- Ikeda R., Pelton C. Diversion programs for impaired physicians. *West J Med*, 152: 617-621 (1990).
- Poklis A., Fentanyl: a review for clinical and analytical toxicologists. *Clinical Toxicology*, 33, 439-447 (1995).

## Literaturverzeichnis, Fortsetzung

5. Jaffe J.H., Martin W.R., Opioid analgesics and antagonists. In: *Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th Ed. Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. New York: MacMillan, 517 (1985).
6. Ellenhorn M.D., Schonwald S., Ordog G., Wasserberger J, Fentanyl, in: *Ellenhorn's Medical Toxicology*, Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, London, Paris, Bangkok, Buenos Aires, Hong Kong, Munich, Sydney, Tokyo, Wrocław, 416–420 (1997).
7. Atluri S., Sudarshan G., Manchikanti L., Assessment of the trends in medical use and misuse of opioid analgesics from 2004 to 2011. *Pain Physician*, 17, E119–E128 (2014).
8. McClain DA, Hug CC Jr., Intravenous fentanyl kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 28:106-114 (1980).
9. Hug C.C., Murphy M.R., *Anesthesiology*, 55 (1981) 369. T. Tateishi, A.J.J. Wood, F.P. Guengerich and M. Wood, *Biochem. Pharmacol.*, 50 (1995) 1921.
10. Baselt R.C., *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*, 10th edition. Biomedical Publications: Seal Beach, California; 846–849 (2014).
11. Baum R.M., New variety of street drugs poses growing problem. *Chem. Eng News* Sep 9:7-16 (1985).
12. Suzuki S., Inoue, T., New abused drug “China White”. *Forensic Toxicol. News* 5:5-12 (1987).
13. Heagy J.A., Identification of 4-propionoxy-4-phenyl-N-methylpiperidine. *Microgram* 15: 181-186 (1982).
14. Poklis J., Poklis A., Wolf C., Hathaway C., Arbefeville E., Chrostowski L., Devers K., Hair L., Mainland M., Merves M., and Pearson J., *Journal of Analytical Toxicology*, 40:703–708 (2016).
15. Backberg M., Beck O., Jonsson K.H., Helander A., Opioid intoxications involving butyryl fentanyl, 4-fluorobutyrylfentanyl, and fentanyl from the Swedish STRIDA project. *Clinical toxicology*, 53:609–617 (2015).
16. EMCDDA. European Drug Report 2014: Trends and developments 2014. Available at: [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_228272\\_EN\\_TDAT14001ENN.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_228272_EN_TDAT14001ENN.pdf).
17. EMCDDA. (2015) New psychoactive substances in Europe. An update from the EU Early Warning System (March 2015). Available at: [http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att\\_235958\\_EN\\_TD0415135ENN.pdf](http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_235958_EN_TD0415135ENN.pdf).
18. Helander A., Backberg M., Hulten P., Al-Saffer Y., Beck O., Detection of new psychoactive substance use among emergency room patients: results from Swedish STRIDA project. *Forensic Science International*, 243:23–29(2014).
19. Rubenstein K.E., Schneider R.S., Ullman E.F., Homogeneous Enzyme Immunoassay: A New Immunochemical Technique, *Biochem Biophys Res Commun*, 47: 846 (1972).
20. Sodium Azide. National Institute for Occupational Safety (NIOSH) Pocket Guide to Chemical Hazards Third Printing, September 2007. Available online at: <https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>
21. Hammargren, W.R. and G.L. Henderson. Analyzing normetabolites of the Fentanyls by Gas Chromatography/Electron Capture Detection. *J. of Anal. Tox.* 12:183-191 (1988).
22. Thevis, M., Geyer, H., Bahr, D., and W. Schänzer. Identification of fentanyl, alfentanil, sufentanil, remifentanil and their major metabolites in human urine by liquid chromatography/tandem mass spectrometry for doping control purposes. *Eur. J. Mass Spectrom.* 11:419–427 (2005).
23. Gonzales, E., Ng, G., Pesce, A., West, C., West, R., Mikel, C., Latyshev, S., and P. Almazan. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* 416:80–85 (2013).

Ergänzungen, Löschungen und Änderungen sind durch einen Änderungsbalken am Rand gekennzeichnet.

Hinweise zur Nutzung (inkl. Übersetzungen) finden Sie unter:  
[https://www.lin-zhi.com/bci\\_applications/](https://www.lin-zhi.com/bci_applications/)

 **Hersteller:**  
**Lin-Zhi International, Inc.**  
2945 Oakmead Village Court  
Santa Clara, CA 95051  
USA  
Tel: +1-(408)-970-8811  
Fax: +1-(408)-970-9030  
[www.lin-zhi.com](http://www.lin-zhi.com)

**EC REP** **Autorisierter Repräsentant  
in der EU:**  
CEpartner4U  
Esdoornlaan 13  
3951 DB Maarn  
Niederlande  
[www.cepartner4u.eu](http://www.cepartner4u.eu)



Gedruckt in den USA

© Januar 2021 Rev. 0