

ARK™ Fentanyl Assay

Bitte lesen Sie diese Gebrauchsanweisung für den ARK Fentanyl Assay von ARK Diagnostics, Inc. vor der Verwendung sorgfältig durch und befolgen Sie die entsprechenden Anweisungen. Dieser Test liefert ein einfaches und schnelles Analyseverfahren zum Nachweis von Fentanyl in Urin. Die Zuverlässigkeit der Testergebnisse kann nur dann gewährleistet werden, wenn die Anleitungen dieser Gebrauchsanweisung beachtet werden.

Kundenservice













ARK Diagnostics, Inc.
 48089 Fremont Blvd
 Fremont, CA 94538 USA
 Tel: 1-877-869-2320
 Fax: 1-510-270-6298
 customersupport@ark-tdm.com
 www.ark-tdm.com



Emergo Europe
 Prinsessegracht 20
 2514 AP Den Haag
 Niederlande

Verwendete Symbole

	Chargenbezeichnung	 TT-MM- JJJ	Verwendbar bis / Verfallsdatum
	Bestellnummer		Hersteller
	Autorisierte EU-Vertretung		CE-Kennzeichnung
	Siehe Gebrauchsanweisung	 	Reagenz 1 / Reagenz 2
	Temperaturbeschränkung		<i>In-vitro</i> -Diagnostikum
Rx Only	Verwendung nur nach Gebrauchsanweisung		

© 2018, ARK Diagnostics, Inc.

Reagenzkit  5031-0001-00

Reagenzkit  5031-0001-01

Reagenzkit  5031-0001-02

1 Name

ARK™ Fentanyl Assay

2 Verwendungszweck

Der ARK Fentanyl Assay dient der qualitativen Bestimmung von Fentanyl in Humanurin, bei einer Cut-off Konzentration von 1,0 ng/ml. Der Test ist für den Einsatz im Labor auf klinisch-chemischen Analysensystemen bestimmt. Dieses in-vitro-diagnostische Testsystem darf nur gemäß Anweisung verwendet werden.

Der ARK Fentanyl Assay liefert lediglich ein vorläufiges analytisches Testergebnis. Um ein abgesichertes analytisches Ergebnis zu erhalten, muss ein alternatives chemisches Verfahren eingesetzt werden. Die Bestätigungsverfahren der Wahl sind Gas-Chromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) bzw. Flüssig-Chromatographie/Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS). Bei jedem Drogentest sollte eine klinische Betrachtung und professionelle Beurteilung angewandt werden, vor allem dann, wenn das vorläufige Testergebnis positiv ausfällt.

3 Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Fentanyl [*N*-(1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl)-*N*-phenylpropanamid] ist ein synthetisches, morphin-ähnliches narkotisches Analgetikum aus der Gruppe der Opioiden.¹ Fentanyl ist 50-100 mal potenter als Morphin. Es wird Patienten mit chronischen Schmerzen verschrieben und bei der Behandlung von Schmerzen nach Operationen bzw. in der Therapie von Durchbruchschmerzen bei Krebspatienten eingesetzt.² Fentanyl ist in unterschiedlichen Darreichungsformen verfügbar: als Injektion (intravenös oder intramuskulär), als transdermales Pflaster³ oder oral (als transmukosale Lutschtablette). Ähnlich wie andere Opioid-Agonisten, kann auch Fentanyl, etwa in Pflasterform, missbräuchlich verwendet werden, legal ebenso wie illegal. Alle Patienten, die Opioiden erhalten, sollten regelmäßig auf Anzeichen von Fehlanwendung, Missbrauch bzw. Abhängigkeit hin überwacht werden.

Fentanyl ist hochwirksam mit kurzer Wirkdauer, und wird wegen seiner intensiven euphorisierenden Effekte häufig missbraucht. Aufgrund seiner hohen Potenz ist es sehr gefährlich, wenn es illegal gegen andere Opioiden getauscht wird. Überdosen können zu Atemdepression bis hin zum Tod führen.^{4,5} Der U.S. Controlled Substances Act stuft Fentanyl als Klasse II Substanz ein.

Der ARK Fentanyl Assay detektiert Fentanyl in Humanurin, ist jedoch nicht dafür geeignet, zwischen Suchtmittel-Missbrauch und ordnungsgemäßer Einnahme zu unterscheiden. Für Fentanyl in Urin gibt es derzeit keine einheitlich anerkannten Wirkstoff-Konzentrationen.

Der primäre Metabolismus von Fentanyl führt zu einer zeitabhängigen Ausscheidung von Fentanyl und Norfentanyl in Urin.⁶⁻⁸ Die Halbwertszeit von Fentanyl liegt bei 3-12 Stunden. Fentanyl wird ausschließlich durch N-Desalkylierung und Hydroxylierung metabolisiert. Mehr als 90% einer Dosis

werden als Norfentanyl bzw. als hydroxylierte Metaboliten eliminiert. Weniger als 7% der Dosis werden unverändert im Urin ausgeschieden.

4 Grundlagen des Verfahrens

Der ARK Fentanyl Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay, der zur Analyse einer spezifischen Substanz in Humanurin eingesetzt wird. Der Assay basiert auf der Konkurrenz um Antikörper-Bindungsstellen zwischen dem Analyten in der Probe und dem analyt-gekoppelten rekombinanten Enzym Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase (rG6PDH). Die Aktivität des Enzyms nimmt ab, sobald es an den Antikörper gebunden ist. Damit kann die Analyt-Konzentration in der Probe anhand der Enzymaktivität gemessen werden. Das aktive Enzym wandelt Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) in Gegenwart von Glukose-6-Phosphat (G6P) zu NADH um. Die daraus resultierende Extinktionsrate ist spektralphotometrisch messbar. Das endogene G6PDH hat keinen störenden Einfluss auf die Ergebnisse, da das Koenzym NAD lediglich mit dem bakteriellen Enzym des Assays interagiert.

5 Reagenzien

REF	Produktbeschreibung	Größe / Volumen
5031-0001-00	ARK Fentanyl Assay Reagenz R1 – Antikörper/Substrat Polyklonale Kaninchen-Antikörper gegen Fentanyl, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, Rinderserumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 28 ml
	Reagenz R2 – Enzym Mit rekombinantem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (rG6PDH) gekoppeltes Fentanyl-Derivat, Rinderserumalbumin, Puffer, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 28 ml

REF	Produktbeschreibung	Größe / Volumen
5031-0001-01	ARK Fentanyl Assay Reagenz R1 – Antikörper/Substrat Polyklonale Kaninchen-Antikörper gegen Fentanyl, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, Rinderserumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 115 ml
	Reagenz R2 – Enzym Mit rekombinantem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (rG6PDH) gekoppeltes Fentanyl-Derivat, Rinderserumalbumin, Puffer, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 115 ml

REF	Produktbeschreibung	Größe / Volumen
5031-0001-02	ARK Fentanyl Assay Reagenz [R1] – Antikörper/Substrat Polyklonale Kaninchen-Antikörper gegen Fentanyl, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, Rinderserumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 500 ml
	Reagenz [R2] – Enzym Mit rekombinatem Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (rG6PDH) gekoppeltes Fentanyl-Derivat, Rinderserumalbumin, Puffer, Natriumazid und Stabilisatoren	1 X 500 ml

Handhabung und Lagerung der Reagenzien

ARK Fentanyl Assay Reagenzien werden flüssig und gebrauchsfertig geliefert. Sie können direkt aus dem Kühlschrank verwendet werden. Wenn die Reagenzien nicht in Gebrauch sind, müssen sie bei 2-8°C aufrecht und mit fest geschlossener Schraubkappe gelagert werden. Die Reagenzien bleiben bis zum Haltbarkeitsdatum auf dem Etikett stabil, wenn sie gemäß Anleitung gelagert werden. Frieren Sie die Reagenzien nicht ein. Vermeiden Sie eine längere Einwirkung von Temperaturen über 32°C. **Unsachgemäße Lagerung der Reagenzien kann die Leistung des Tests beeinflussen.**

ARK Fentanyl Produkte enthalten ≤0,09% Natriumazid. Zur Vorsicht sollten alle betroffenen Leitungen, auch die der verwendeten Geräte, mit ausreichend Wasser gespült werden, um eine mögliche Ansammlung von explosiven Metallaziden zu verhindern. Bei den übrigen Assay-Komponenten ist keine besondere Handhabung erforderlich.

6 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Nur für die *in-vitro* diagnostische Anwendung. Gebrauch nur nach Anleitung. *Achtung: Laut US-Bundesgesetz darf dieses Produkt nur durch zugelassene Ärzte oder auf deren Anordnung verkauft werden.*
- Die Reagenzien [R1] und [R2] werden als zusammengehörendes Set geliefert und sollten nicht mit Reagenzien aus anderen Chargen gemischt werden.
- Nach Ablauf des Verfallsdatums sollten die Reagenzien nicht mehr verwendet werden.
- Die Reagenzien enthalten ≤0,09% Natriumazid.

7 Probenabnahme und Vorbereitung der Analyse

- Als Probenmaterial wird Humanurin benötigt. Behandeln Sie die Proben als potentiell infektiöses Material.
- Sammeln Sie den Urin in geeigneten Probenröhrchen und befolgen Sie dabei die üblichen Vorgehensweisen. Stellen Sie sicher, dass die chemische und physische Integrität der Urinprobe vom Zeitpunkt der Abnahme bis zum Zeitpunkt der Analyse sowie während des Transports

gewährleistet bleibt. Es wird empfohlen, stets frische Urinproben zu verwenden.

- Verschließen Sie die Urinprobe direkt nach der Abnahme, lagern Sie sie bei 2-8°C und analysieren Sie sie innerhalb von 7 Tagen nach Abnahme. Sollten Sie die Analyse innerhalb dieser 7 Tage nicht durchführen können, frieren Sie die Urinprobe bei -20°C für bis zu 6 Monate ein.^{9,10,11,12}
- Vermeiden Sie Schaumbildung sowie wiederholtes Einfrieren und Auftauen, um die Probenintegrität sicherzustellen.
- Eingefrorene Proben müssen vor der Analyse aufgetaut und gründlich gemischt werden.
- Zentrifugieren Sie stark getrübbte Proben bzw. Proben, die sichtbare Partikel enthalten, bevor Sie den Test durchführen.
- Der empfohlene pH-Bereich für Urinproben liegt zwischen 4,0 und 11,0.¹³
- Wenn Sie den Verdacht haben, die Probe sei verfälscht worden, nehmen Sie eine weitere Urinprobe ab. Die Verfälschung von Urinproben kann das Testergebnis beeinflussen.

8 Testverfahren

Mitgeliefertes Material

ARK Fentanyl Assay – [REF] 5031-0001-00, 5031-0001-01 or 5031-0001-02

Benötigtes Material – separat erhältlich

ARK Fentanyl Calibrator A (Negative) – [REF] 5031-0002-01

ARK Fentanyl Calibrator B (Cut-off) – [REF] 5031-0002-02

Qualitätskontrollen – ARK Fentanyl Control – [REF] 5031-0003-00

Analysensysteme

Die Reagenzien [R1] und [R2] müssen vor dem Gebrauch eventuell in gerätespezifische Reagenzbehälter umgefüllt werden. Vermeiden Sie eine Kreuzkontamination von [R1] und [R2]. Informationen zur täglichen Wartung finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch. Informationen zur Programmierung des ARK Fentanyl Assays gibt das gerätespezifische Applikationsprotokoll bzw. unser Kundenservice.

Verfahren

Informationen zur Durchführung bzw. Kalibration des Assays finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch.

Qualitative Ergebnisse

Verwenden Sie den 1,0 ng/ml Kalibrator B als Cut-off-Kalibrator, um negative von positiven Proben zu unterscheiden. Nutzen Sie die Low und High Controls als Negativ- bzw. Positiv-Kontrolle. Alle qualitativen Testergebnisse werden als Enzymaktivität (mA/min) angegeben. Testergebnisse mit geringerer Enzymaktivität im Vergleich zum Cut-off Kalibrator gelten als negativ, Testergebnisse mit gleicher oder höherer Enzymaktivität im Vergleich zum Cut-off-Kalibrator gelten als positiv.

Gründe für eine erneute Kalibration

- Wenn eine neue Reagenzcharge verwendet wird.
- Wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle es erfordern.
- Wenn das Standard-Laborprotokoll es erfordert.
- Aufgrund der vorliegenden Daten ist eine Kalibrations-Stabilität von bis 15 Tagen zu erwarten.

Qualitätskontrolle (QC) und Kalibration

Jedes Labor sollte sein eigenes Qualitätskontrollverfahren für den ARK Fentanyl Assay erstellen. Alle Vorgaben der Qualitätskontrolle und alle Messungen sollten unter Berücksichtigung der lokalen, Landes- oder Bundesvorschriften bzw. Akkreditierungsanforderungen befolgt werden.

Jedes Labor sollte seine eigenen Bereiche für neue Kontrollchargen festlegen. Die Kontrollergebnisse sollten innerhalb der durch laborspezifische Verfahren und Richtlinien festgelegten Grenzen liegen. Die ARK Fentanyl Control ist als Qualitätskontrolle für den ARK Fentanyl Assay gedacht.

Bezogen auf den 1,0 ng/ml Cut-off Calibrator sollte die Low Control negativ bzw. die High Control positiv sein.

9 Ergebnisse und erwartete Werte

Die tatsächliche Fentanyl-Konzentration kann nicht ermittelt werden. Dazu ist ein Bestätigungsverfahren erforderlich.

Qualitative Analyse – Negative Ergebnisse

Eine Probe, deren Enzymaktivität niedriger ist als die des ARK Fentanyl Cut-off Calibrators B, wird als negativ interpretiert; d.h., die Probe enthält entweder kein Fentanyl oder lediglich in einer Konzentration unterhalb des Cut-off-Wertes dieses Assays.

Qualitative Analyse – Positive Ergebnisse

Eine Probe, deren Enzymaktivität gleich ist wie die des ARK Fentanyl Cut-off Calibrators B oder darüber liegt, wird als positiv interpretiert und weist darauf hin, dass Fentanyl in der Probe vorhanden ist.

Die mit diesem Test erzielten Ergebnisse sollten stets im Zusammenhang mit der Krankengeschichte des Patienten, dem klinischen Erscheinungsbild und anderen Befunden interpretiert werden.

10 Grenzen des Verfahrens

- Dieser Assay ist nur zur Verwendung mit Humanurin bestimmt.
- Die ARK Fentanyl Assay Reagenzien, Kalibratoren und Kontrollen wurden als Set entwickelt. Werden Produkte ausgetauscht, kann die Performance nicht mehr gewährleistet werden.
- Ein positives Testergebnis mit dem ARK Fentanyl Assay ist lediglich ein Hinweis darauf, dass Fentanyl in der Probe vorhanden ist, und korreliert nicht notwendigerweise mit der physiologischen oder psychologischen Wirkung.
- **Verwenden Sie Borsäure nicht als Konservierungsmittel!**

- Berücksichtigen Sie bei der Interpretation der Ergebnisse, dass Urinkonzentrationen aufgrund von Flüssigkeitszufuhr und anderen Variablen extrem variieren können.
- Interpretieren Sie ARK Fentanyl Ergebnisse mit Vorsicht, wenn der Patient auch mit Chinin oder Chinidin therapiert wird.
- Auch Substanzen, die in der Spezifitätsstudie nicht untersucht wurden, können möglicherweise den Test beeinträchtigen und zu falschen Ergebnissen führen.

11 Spezifische Leistungsmerkmale

Die Daten in diesem Abschnitt wurden mit dem ARK Fentanyl Assay auf einem klinisch-chemischen Analysensystem vom Typ Beckman Coulter AU680[®] ermittelt.

Präzision

Analyt-freier, negativer Humanurin wurde mit Fentanyl dotiert (0,00 bis 2,00 ng/ml). Jeder Level wurde in vierfacher Ausführung zweimal täglich über 20 Tage (N=160) gemessen. Die Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Humanurin (ng/ml)	Relativer Cut-off in %	# Ergebnisse	Ergebnis
0,00	-100	160	160 Negativ
0,25	-75	160	160 Negativ
0,50	-50	160	160 Negativ
0,75	-25	160	160 Negativ
1,00	Cut-off	160	97 Negativ; 63 Positiv
1,25	+25	160	160 Positiv
1,50	+50	160	160 Positiv
1,75	+75	160	160 Positiv
2,00	+100	160	160 Positiv

Analytische Spezifität

Alle getesteten Substanzen wurden analyt-freiem negativen Humanurin hinzugefügt.

Die Kreuzreaktivität der folgenden Metaboliten und strukturellen Analoga von Fentanyl wurde durch Zugabe dieser Substanzen zu analyt-freiem negativen Humanurin ermittelt, um die niedrigste Konzentration zu bestimmen, die ein positives Ergebnis äquivalent zum 1,0 ng/ml Fentanyl-Cut-off ergeben würde. Diese Konzentrationen wurden verwendet, um die Kreuzreaktivität in % nach folgender Formel zu berechnen:

Kreuzreaktivität in % = (Cut-off-Konzentration / Niedrigste Konzentration der kreuzreagierenden Substanz mit positivem Ergebnis) X 100

Für die Analyte Alfentanil, Norcarfentanil und Remifentanil, die kein positives Ergebnis lieferten, wurde die höchste getestete Konzentration zur Berechnung der Kreuzreaktivität in % verwendet.

Kreuzreaktivität

Norfentanyl (Hauptmetabolit)

Substanz	Getestete Konzentration (ng/ml)	Kreuzreaktivität in Prozent (%)
Norfentanyl (Hauptmetabolit)	2,5	10
	300	0,33

Andere Metaboliten und strukturellen Analoga von Fentanyl

Substanz	Niedrigste getestete Konzentration, die eine dem Cut-off annähernd gleichwertige Reaktion liefert (ng/ml)	Kreuzreaktivität in Prozent (%)
Acetylfentanyl	1,20	83,33
Acrylfentanyl	1,20	83,33
ω -1-Hydroxyfentanyl	1,20	83,33
Isobutyrylfentanyl	1,50	66,67
Ocfentanil	1,50	66,67
Butyrylfentanyl	1,60	62,50
Furanylfentanyl	1,75	57,14
Valerylfentanyl	2,50	40,00
β -Hydroxyfentanyl	2,75	36,36
(\pm) β -hydroxythiofentanyl	2,80	35,71
4-Fluoro-isobutyrylfentanyl	3,00	33,33
Para-fluorobutyrylfentanyl (p-FBF)	3,00	33,33
Para-fluorofentanyl	3,00	33,33
(\pm)-3-cis-methylfentanyl	5,00	20,00
Despropionylfentanyl (4-ANPP)	75,00	1,33
Carfentanil	500	0,20
Sufentanil	625	0,16
Norcarfentanil	5.000	<0,02
Acetyl-norfentanyl	10.000	0,01
Remifentanil	10.000	<0,01
Alfentanil	100.000	<0,001

Die folgenden Opiode, strukturell verwandten Substanzen und funktionellen Analoga lieferten bei den getesteten Konzentrationen negative Ergebnisse mit dem ARK Fentanyl Assay.

Substanz	Getestete Konzentration (µg/ml)	Substanz	Getestete Konzentration (µg/ml)
6-Acetylmorphin	10	Morphin-3-Glucuronid	50
Buprenorphin	100	Naloxon	50
Buprenorphin-Glucuronid	50	Naltrexon	50
Codein	100	Norbuprenorphin	50
Chinin	8	Norcodein	50
Chinidin	4,5	Normeperidin	100
Dextromethorphan	100	Normorphin	50
Dihydrocodein	100	Noroxycodon	100
EDDP	100	Oxycodon	100
EMDP	50	Oxymorphon	50
Heroin	30	Pentazocin (Talwin)	10
Hydrocodon	100	Pipamperon	100
Hydromorphon	100	Risperidon	2
9-Hydroxyrisperidon	45	Tapentadol	50
Labetalol	30	Thioridazin	50
Levorphanol	50	Tilidin	50
M-Chlorophenylpiperazin (m-CPP)	100	Tramadol	100
Meperidin	100	Tramadol-O-Desmethyl	100
Methadon	100	Tramadol-N-Desmethyl	100
Morphin	100	Trazodon	10

Interferenzen – Strukturell nicht verwandte Substanzen

Hohe Konzentrationen der folgenden strukturell nicht verwandten Substanzen wurden zu Urin hinzugefügt, der mit Fentanyl dotiert war ($\pm 50\%$ der Cut-off-Konzentration). Bezogen auf den Cut-off lieferte keine der nachfolgend aufgelisteten Substanzen ein falsches Ergebnis.

Substanz	Getestete Konzentration (µg/ml)	0,5 ng/ml (-50% Cut-off)	1,5 ng/ml (+50% Cut-off)
Acetaminophen	500	Negativ	Positiv
Acetylsalicylsäure	1000	Negativ	Positiv
Albuterol	100	Negativ	Positiv
Amitriptylin	35	Negativ	Positiv
Amphetamin	50	Negativ	Positiv
Amobarbital	100	Negativ	Positiv
Benzoyllecgonin	100	Negativ	Positiv
Bupropion	50	Negativ	Positiv
Carbamazepin	100	Negativ	Positiv
Chlorpromazin	50	Negativ	Positiv
Clomipramin	50	Negativ	Positiv

Substanz	Getestete Konzentration (µg/ml)	0,5 ng/ml (-50% Cut-off)	1,5 ng/ml (+50% Cut-off)
Cyclobenzaprin	10	Negativ	Positiv
Desipramin	50	Negativ	Positiv
Doxepin	50	Negativ	Positiv
Ecgonin	100	Negativ	Positiv
Ephedrin	100	Negativ	Positiv
Fluoxetin	50	Negativ	Positiv
Fluphenazin	100	Negativ	Positiv
Ibuprofen	500	Negativ	Positiv
Imipramin	30	Negativ	Positiv
Ketamin	100	Negativ	Positiv
Koffein	100	Negativ	Positiv
Lidocain	50	Negativ	Positiv
Maprotilin	50	Negativ	Positiv
Methapyriolen	10	Negativ	Positiv
Methaqualon	50	Negativ	Positiv
Metronidazol	300	Negativ	Positiv
Nicotin	10	Negativ	Positiv
Norketamin	100	Negativ	Positiv
Nortriptylin	25	Negativ	Positiv
Oxazepam	100	Negativ	Positiv
Phencyclidin	100	Negativ	Positiv
Phenobarbital	100	Negativ	Positiv
Propoxyphen	50	Negativ	Positiv
Ranitidin	100	Negativ	Positiv
Secobarbital	100	Negativ	Positiv
Valproinsäure	250	Negativ	Positiv
Venlafaxin	100	Negativ	Positiv

Interferenzen – Endogene Substanzen

Hohe Konzentrationen der folgenden endogenen Substanzen wurden zu Urin hinzugefügt, der mit Fentanyl dotiert war ($\pm 50\%$ der Cut-off-Konzentration). Während der Messung mit dem ARK Fentanyl Assay konnte keine Beeinträchtigung festgestellt werden.

Substanz	Getestete Konzentration (mg/dl)	0,5 ng/ml (-50% Cut-off)	1,5 ng/ml (+50% Cut-off)
Aceton	1000	Negativ	Positiv
Ascorbinsäure	560	Negativ	Positiv
Bilirubin	2	Negativ	Positiv
Ethanol	1000	Negativ	Positiv

Substanz	Getestete Konzentration (mg/dl)	0,5 ng/ml (-50% Cut-off)	1,5 ng/ml (+50% Cut-off)
Galactose	10	Negativ	Positiv
Gamma-Globulin	500	Negativ	Positiv
Glucose	3000	Negativ	Positiv
Hämoglobin	500	Negativ	Positiv
Humanalbumin	500	Negativ	Positiv
Kreatinin	500	Negativ	Positiv
Natriumchlorid	4000	Negativ	Positiv
Oxalsäure	100	Negativ	Positiv
Riboflavin	7.5	Negativ	Positiv
Urea	2000	Negativ	Positiv

Interferenzen – Borsäure

Ein Prozent (1%) w/v Borsäure wurde zu Urin hinzugefügt, der mit Fentanyl dotiert war ($\pm 50\%$ der Cut-off Konzentration). Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Substanz	Getestete Konzentration	0,5 ng/ml (-50% Cut-off)	1,5 ng/ml (+50% Cut-off)
Borsäure	1% w/v	Negativ	Negativ

Interferenzen – Spezifisches Gewicht und pH

Urinproben mit einem spezifischen Gewicht von 1,001 bis 1,030 sowie mit pH Werten zwischen 3,0 und 11,0 wurden in Gegenwart der beiden Fentanyl-Konzentrationen bei einer Cut-off-Konzentration von $\pm 50\%$ gemessen. Bei Tests mit dem ARK Fentanyl Assay wurden keine Interferenzen beobachtet.

Methodenvergleich

Insgesamt einhundertfünfzig (150) unveränderte klinische Urinproben, die individuell nicht identifizierbar sind, wurden mit dem ARK Fentanyl Assay und mittels LC-MS/MS auf Fentanyl getestet. Die Bestätigungsanalyse mit LC-MS/MS wurde von einem akkreditierten Referenzlabor unter Verwendung eines Fentanyl Cut-offs von 0,2 ng/ml durchgeführt.

Die Proben wurden mit dem ARK Fentanyl Assay auf einem Beckman Coulter AU680 Analysensystem mit einer einfachen Wiederholung getestet und mit den Ergebnissen der LC-MS/MS verglichen. Pro Lauf wurden Gruppen von etwa 10-30 Proben untersucht. Jeder Lauf wurde durch die Messung der bi-level ARK Fentanyl Controls (0,5 ng/ml bzw. 1,5 ng/ml) als Qualitätskontrollproben verifiziert. Proben mit Werten über dem Assaybereich (>10.0 ng/mL) wurden mit dem negativen Urinkalibrator verdünnt (ARK Fentanyl Calibrator A) und erneut gemessen.

Die Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst:

ARK Immunoassay Ergebnis	Gering negativ Weniger als 50% unter dem Cut-off (< 0,5 ng/ml mit LC-MS/MS)	Knapp am Cut- off negativ Zwischen 50% unter dem Cut- off und dem Cut-off (0,5-0,9 ng/ml mit LC-MS/MS)	Knapp am Cut- off positiv Zwischen dem Cut-off und 50% über dem Cut-off (1,0 – 1,5 ng/ml mit LC-MS/MS)	Stark positiv Mehr als 50% über dem Cut- off (> 1,5 ng/ml mit LC-MS/MS)
Positiv	1*	20	12	64
Negativ	50	3	0	0

Abweichende Ergebnisse

*In der abweichenden Probe (Sample ID #052) wurde Norfentanyl nachgewiesen. Dies führte zu dem positiven Ergebnis, das bei dieser Probe mit dem ARK Fentanyl Assay erzielt wurde.

Proben-ID Nummer	ARK Immunoassay Ergebnis	Fentanyl (ng/ml mit LC-MS/MS)
051	Positiv	0,7
052*	Positiv	0,4
053	Positiv	0,9
054	Positiv	0,9
055	Positiv	0,6
056	Positiv	0,6
057	Positiv	0,9
058	Positiv	0,5
059	Positiv	0,9
060	Positiv	0,5
061	Positiv	0,9
062	Positiv	0,6
063	Positiv	0,9
064	Positiv	0,8
065	Positiv	0,5
066	Positiv	0,7
069	Positiv	0,5
070	Positiv	0,6
072	Positiv	0,6
073	Positiv	0,8
074	Positiv	0,6

12 Referenzen

1. NIDA, NIH, DHHS. 2016. Fentanyl. Drug Facts. www.drugabuse.gov.
2. Mystakidou, K. et al. 2005. Oral mucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: An overview of its pharmacological and clinical characteristics. *J Opioid Manag.* 1:36-40.
3. Prescribing Information. 2016. DURAGESIC® (Fentanyl Transdermal System). Janssen Pharmaceuticals, Inc. (Titusville, NJ).

4. Martin, T. L. et al. 2006. Fentanyl-related deaths in Ontario, Canada: Toxicological findings and circumstances of death in 112 cases (2002-2004). *J Anal Toxicol.* **30**:603-610.
5. Coopman, V. et al. 2006. LC-MS/MS analysis of fentanyl and norfentanyl in a fatality due to application of multiple Durogesic[®] transdermal therapeutic systems. *Forensic Sci Int.* **169**:223-227.
6. Goromaru, T. et al. 1984. Identification and quantitative determination of fentanyl metabolites in patients by gas chromatography-mass spectrometry. *Anesthesiology* **61**:73-77.
7. Hammargren, W. R. and Henderson, G. L. 1988. Analyzing normetabolites of fentanyl by gas chromatography/electron capture detection. *J Anal Toxicol.* **12**:183-191.
8. Silverstein, J. H. et al. 1993. An analysis of the duration of fentanyl and its metabolites in urine and saliva. *Anesth Analg.* **76**:618-621.
9. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 69, No. 71 / Tuesday, April 13, 2004 (Effective Date: November 1, 2004) / Notices.
10. Gonzales, E. et al. 2013. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80-85.
11. Makowski, G.S. et al. 1995. An Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Urinary Screening of Fentanyl Citrate Abuse. *Annals of Clinical and Laboratory Science* **25(2)**:169-178.
12. Huynh, N.H. et al. 2005. Determination of fentanyl in human plasma and fentanyl and norfentanyl in human urine using LC-MS/MS. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **37**:1095-1100.
13. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register / Vol. 82, No. 13 / Monday, January 23, 2017 (Effective Date: October 1, 2017) / Notices.

13 Markenzeichen

ARKTM ist ein Markenzeichen von ARK Diagnostics, Inc.

Alle anderen Marken- oder Produktnamen sind Markenzeichen der entsprechenden Markeninhaber.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Gedruckt in den USA
Überarbeitet Juni 2018
1600-0559-00DE Rev 04