

In-vitro-Diagnostikum

REF 10016437 (Kit mit 3 x 18 ml)

Verwendungszweck

Der DRI™ Fentanyl Enzyme Immunoassay ist für den qualitativen Nachweis von Fentanyl in menschlichem Urin vorgesehen.

Dieser Assay liefert nur ein vorläufiges analytisches Testergebnis. Wenn ein bestätigtes Analyseergebnis benötigt wird, ist ein spezifischeres, alternatives chemisches Verfahren zu verwenden. Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) und Flüssigchromatographie/Tandem-Massenspektrometrie sind die bevorzugten Methoden zur Bestätigung.¹ Bei jedem Drogentest sind klinisches Urteilsvermögen und fachkundige Bewertung erforderlich, insbesondere wenn vorläufige positive Ergebnisse verwendet werden.

Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Fentanyl ist ein morphinähnliches, synthetisches Opiatanalgetikum. Fentanyl ist 50- bis 100-mal potenter als Morphin. Es wird vor allem Patienten mit chronischen Schmerzen verschrieben und wird im Allgemeinen verwendet, um Schmerzen nach einer Operation zu lindern. Fentanyl wird als intravenöses Anästhetikum (Sublimaze®), transdermales Pflaster (Duragesic®) und transmukosale Lutschtablette (Actiq®) verordnet. Die Fentanyl-Dosis reicht in Duragesic von 2,5 bis 10 mg und in Actiq von 0,2 bis 1,6 mg. Die Halbwertszeit von Fentanyl beträgt 3 bis 12 Stunden.^{2,3} Fentanyl wird ausschließlich durch N-Dealkylierung und Hydroxylierung metabolisiert.^{4,5} Mehr als 90 % der Dosis werden als Norfentanyl und hydroxylierte Metaboliten eliminiert.⁶ Weniger als 7 % der Dosis werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden.^{7,8}

Der DRI Fentanyl Assay wird als flüssiger, gebrauchsfertiger homogener Enzym-Immunoassay geliefert. Der Assay verwendet Fentanyl-spezifische monoklonale Antikörper, die Fentanyl ohne signifikante Kreuzreaktivität mit anderen Opiatverbindungen nachweisen können.

Der Assay basiert auf der Konkurrenz eines Arzneistoffs, der mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH) markiert wurde, und freiem Arzneistoff aus der Urinprobe um eine feste Menge von spezifischen Antikörper-Bindungsstellen. In Abwesenheit von freiem Arzneistoff aus der Probe bindet der spezifische Antikörper den mit G6PDH markierten Arzneistoff und verursacht eine Abnahme der Enzymaktivität. Dieses Phänomen erzeugt eine direkte Beziehung zwischen der Arzneistoffkonzentration im Urin und der Enzymaktivität. Die Enzymaktivität wird spektrophotometrisch bei 340 nm durch Messung der Umwandlung von Nicotinamidadeninucleotid (NAD) in NADH bestimmt.

Reagenzien

REAGENT Antikörper-/Substratreagenz (R1):

Enthält monoklonalen, murinen Anti-Fentanyl-Antikörper, Glucose-6-Phosphat (G6P) und Nicotinamidadeninucleotid (NAD) in Tris-Puffer mit Natriumazid als Konservierungsstoff.

REAGENT Enzymkonjugatsreagenz (R2):

Enthält Fentanyl-Derivat, das mit Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH) markiert ist, in Tris-Puffer mit Natriumazid als Konservierungsstoff.

Zusätzlich erforderliches Material (separat erhältlich):

REF	Beschreibung des Kits
1388	DRI Negative Calibrator (25 ml)
10016485	DRI Fentanyl 2 ng/mL Calibrator (10 ml)
10016484	DRI Fentanyl Low Control 1 ng/mL (25 ml)
10016486	DRI Fentanyl High Control 3 ng/mL (25 ml)

Vorsichtsmaßnahmen und Warnung

- GEFAHR:**
- Die Reagenzien sind bei Verschlucken gesundheitsschädlich.
 - Die Reagenzien enthalten $\leq 0,2$ % Rinder Serumalbumin (BSA) und $\leq 0,5$ % arzneistoffspezifische Antikörper (Maus).
 - Die in den Komponenten des Assays verwendeten Reagenzien enthalten $\leq 0,09$ % Natriumazid, das mit Blei oder Kupfer in der Rohrleitungsinstallation reagieren kann. Dabei entstehen potenziell explosive Metallazide. Bei der Entsorgung solcher Reagenzien ist immer mit großen Mengen Wasser nachzuspülen, um eine Ansammlung von Aziden zu verhindern.

H317 – Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

H334 – Kann bei Einatmen Allergie, asthmaartige Symptome oder Atembeschwerden verursachen.

Einatmen von Nebel oder Dampf vermeiden. Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. Bei unzureichender Belüftung Atemschutz tragen. Bei Berührung mit der Haut: Mit viel Wasser und Seife waschen. BEI EINATMEN: Bei Atembeschwerden an die frische Luft bringen und in einer Position ruhigstellen, die das Atmen erleichtert. Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. Bei Symptomen der Atemwege: GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. Kontaminierte Kleidung vor erneutem Tragen waschen. Inhalt/Behälter gemäß lokalen/regionalen/nationalen/internationalen Vorschriften der Entsorgung zuführen.

Vorbereitung und Lagerung der Reagenzien

Die Reagenzien sind gebrauchsfertig, es ist keine zusätzliche Vorbereitung erforderlich. Die Reagenzien müssen gekühlt gelagert werden. Alle Assay-Komponenten – geöffnete ebenso wie ungeöffnete – sind bis zu dem auf dem jeweiligen Etikett angegebenen Haltbarkeitsdatum stabil. Nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums dürfen die Reagenzien nicht mehr verwendet werden.

Probenahme und -handhabung

Urinproben in Kunststoffbehältern oder Glasgefäßen sammeln. Es sollte darauf geachtet werden, dass die chemische Integrität der Urinprobe vom Entnahmzeitpunkt bis zum Untersuchungszeitpunkt gewahrt bleibt.

Proben, die bei Raumtemperatur aufbewahrt und nicht innerhalb von 7 Tagen nach Eintreffen im Labor einem Eingangstest unterzogen werden, müssen in sicheren Kühlschränken gelagert werden. Fentanyl ist bei 2 bis 8 °C und -20 °C bis zu 12 Wochen lang stabil.^{9,10,11}

Labore, die nach den verbindlichen SAMHSA-Richtlinien arbeiten, sollten sich an die SAMHSA-Bestimmungen zur „Kurzeitigen gekühlten Lagerung“ und zur „Langfristigen Lagerung“ halten.¹²

Zum Schutz der Probenintegrität sollte Schaumbildung sowie wiederholtes Einfrieren und Auftauen vermieden werden. Pipettierte Proben sollten möglichst frei von groben Verschmutzungen gehalten werden. Es wird empfohlen, stark eingetrübte Proben vor der Analyse zu zentrifugieren. Tiefgekühlte Proben sind vor der Analyse vollständig aufzutauen und gründlich zu vermischen. Eine Verfälschung von Urinproben kann zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Falls eine Verunreinigung vermutet wird, sollte eine weitere Probe genommen und beide Proben an das Labor geschickt werden. **Alle Urinproben sind wie potenziell infektiöses Material zu behandeln.**

Durchführung des Assays

Zur Durchführung dieses Immunoassays können Analysegeräte für die klinische Chemie verwendet werden, die funktional in der Lage sind, die Temperatur konstant zu halten, Proben zu pipettieren, Reagenzien zu mischen, Enzymaktivitäten bei 340 nm zu messen und den Zeitablauf der Reaktion exakt zu steuern. Vor Durchführung des Assays sind die anwendungsspezifischen Anweisungen für das jeweilige Analysegerät und die entsprechenden Angaben zu den chemischen Parametern zu beachten.

Qualitätskontrolle und Kalibrierung

Gute Laborpraxis sieht vor, Kontrollproben zu untersuchen, um sicherzustellen, dass der Assay richtige Ergebnisse liefert. Die Kontrollergebnisse müssen innerhalb der vom Labor festgelegten Bereiche liegen. Die Assay-Ergebnisse sind ungültig, wenn die Kontrollergebnisse außerhalb dieser festgelegten Bereiche liegen. Alle Qualitätskontrollen müssen in Übereinstimmung mit den örtlichen und staatlichen Vorschriften bzw. Akkreditierungsbestimmungen durchgeführt werden.

Ergebnisse und erwartete Werte

Der 2-ng/ml-Kalibrator dient als Cutoff-Referenz für die Unterscheidung von „positiven“ und „negativen“ Proben. Proben mit derselben oder einer größeren Änderung der Extinktion (ΔA) als der Cutoff-Kalibrator gelten als positiv. Proben mit einer geringeren Änderung der Extinktion (ΔA) als der Cutoff-Kalibrator gelten als negativ.

Einschränkungen

- Ein positives Ergebnis dieses Assays zeigt lediglich das Vorhandensein von Fentanyl an und muss nicht unbedingt mit dem Ausmaß der physiologischen und psychologischen Effekte korrelieren.
- Andere Substanzen und/oder Faktoren (z. B. technische oder verfahrensbedingte), die nicht in dieser Spezifitätsstudie untersucht wurden, können den Test stören und zu falschen Ergebnissen führen.

Spezifische Leistungsdaten

Typische, auf dem Analysegerät Beckman Coulter Olympus AU680 ermittelte Leistungsdaten sind unten aufgeführt. Möglicherweise unterscheiden sich die in Ihrem Labor ermittelten Leistungsdaten von diesen Werten.

Präzision

Fentanyl	n = 240	Während des Laufs		Gesamter Lauf	
Kalibratoren/ Kontrollen	Mittelwert (mA/min)	Standard- abweichung	VK (%)	Standard- abweichung	VK (%)
1 ng/ml	462	2,9	0,63	3,6	0,78
2 ng/ml	476	2,5	0,53	3,5	0,74
3 ng/ml	497	2,6	0,52	3,2	0,65

Interferenz

Endogene und exogene Substanzen wurden auf mögliche Interferenz mit dem DRI Fentanyl Assay getestet. Bei Urinproben, die Verbindungen in maximal den unten genannten Konzentrationen enthielten, wurde keine Interferenz beobachtet. Urinproben mit pH-Werten von 4 bis 9 wurden ebenfalls auf mögliche Interferenz untersucht.

Verbindung	Konzentration (mg/dl)
Acetaminophen	10
Aceton	500
Acetylsalicylsäure	10
Ascorbinsäure	150
Koffein	10
Kreatinin	400
Ethanol	1.000
Galactose	5
Glucose	1.000
Hämoglobin	150
Humanserumalbumin	200
Ibuprofen	10
Oxalsäure	50
Riboflavin	3
Natriumchlorid	400
Harnstoff	1.000
pH	4 – 9

Spezifität

Die Bewertung der Kreuzreaktivität von Fentanyl, seinen Metaboliten und Analoga erfolgte durch Hinzufügen einer bekannten Menge des jeweiligen Analyten zum wirkstofffreien Urin. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle gezeigt:

Fentanyl und seine Metaboliten	Getestete Konzentration (ng/ml)	Pos./neg.	Kreuzreakti- vität (%)
Fentanyl	2	Pos.	100
Despropionylfentanyl	100	Neg.	< 2
Norfentanyl	10.000	Pos.	0,02
Fentanyl-Analoga			
Acetylfentanyl	2	Pos.	100
Acrylfentanyl	2	Pos.	100
Alfentanil	10.000	Neg.	< 0,02
Benzylfentanyl	4	Pos.	50
β-Hydroxythiofentanyl	10	Pos.	20
Butyrylfentanyl	1	Pos.	200
Carfentanil	6	Pos.	33,3
cis-3-Methylfentanyl	150	Pos.	1,3
Furanylfentanyl	5	Pos.	40
Isobutyrylfentanyl	2	Pos.	100
meta-Fluorbutyrylfentanyl	3	Pos.	66,7
Norcarfentanil	20.000	Pos.	0,01
Ocfentanil	16	Pos.	12,5
para-Fluorbutyrylfentanyl	2	Pos.	100
para-Fluorfentanyl	2	Pos.	100
para-Methoxybutyrylfentanyl	500	Pos.	0,4
Remifentanil	2.500	Pos.	0,08
Sufentanil	300	Pos.	0,67

Thienylfentanyl	16	Pos.	12,5
trans-3-Methylfentanyl	3	Pos.	66,7
Valerylfentanyl	2	Pos.	100

Die Kreuzreaktivität strukturell verwandter oder nicht verwandter Opiatverbindungen wurde in den unten aufgeführten Konzentrationen getestet.

Strukturell verwandte und nicht verwandte Opiatverbindungen	Getestete Konzentration (ng/ml)	Pos./neg.	Kreuzreaktivität (%)
6-Acetylmorphin	50.000	Neg.	< 0,004
3,4-Methylenedioxypropylvaleron	100.000	Neg.	< 0,002
7-Hydroxymitragynin	50.000	Neg.	< 0,004
AH 7921	10.000	Pos.	0,02
Buprenorphin	100.000	Neg.	< 0,002
Buprenorphinglucuronid	50.000	Neg.	< 0,004
Codein	100.000	Neg.	< 0,002
Dextromethorphan	200.000	Neg.	< 0,001
Dihydrocodein	200.000	Neg.	< 0,001
EDDP	50.000	Neg.	< 0,004
Heroin	50.000	Neg.	< 0,004
Hydrocodon	100.000	Neg.	< 0,002
Hydromorphan	100.000	Neg.	< 0,002
Levorphanol	20.000	Neg.	< 0,01
Meperidin	100.000	Neg.	< 0,002
Methadon	150.000	Neg.	< 0,001
Mitragynin	100.000	Neg.	< 0,002
Morphin	200.000	Neg.	< 0,001
Morphin-3-glucuronid	500.000	Neg.	< 0,001
Naloxon	25.000	Neg.	< 0,008
Naltrexon	25.000	Neg.	< 0,008
Norbuprenorphin	50.000	Neg.	< 0,004
Norcodein	100.000	Neg.	< 0,002
Normeperidin	50.000	Neg.	< 0,004
Normorphin	100.000	Neg.	< 0,002
Oxycodon	200.000	Neg.	< 0,001
Oxymorphan	500.000	Neg.	< 0,001
Tapentadol	50.000	Neg.	< 0,004
Tapentadol-O-beta-D-glucuronid	50.000	Neg.	< 0,004
Thebain	100.000	Neg.	< 0,002
Tilidin	50.000	Neg.	< 0,004
Tramadol	100.000	Neg.	< 0,002
N-Desmethyltramadol	100.000	Neg.	< 0,002
O-Desmethyltramadol	100.000	Neg.	< 0,002
U-47700	100.000	Pos.	0,002
W-15	100.000	Neg.	< 0,002
W-18	100.000	Neg.	< 0,002

Die Kreuzreaktivität strukturell nicht verwandter Verbindungen wurde in den unten aufgeführten Konzentrationen getestet.

Strukturell nicht verwandte Verbindungen	Getestete Konzentration (ng/ml)	Pos./neg.	Kreuzreaktivität (%)
7-Aminoclonazepam	200.000	Neg.	< 0,001
7-Aminonitrazepam	200.000	Neg.	< 0,001
9-Hydroxyrisperidon	10.000	Pos.	0,02
Acetaminophen	500.000	Neg.	< 0,001
Acetylsalicylsäure	500.000	Neg.	< 0,001
Alprazolam	200.000	Neg.	< 0,001
Amitryptilin	25.000	Neg.	< 0,008
Amoxicillin	100.000	Neg.	< 0,002
Amphetamin	1.000.000	Neg.	< 0,001
Aripiprazol	500	Neg.	< 0,4
Benazepril	200.000	Neg.	< 0,001
Benzoylcegonin	1.000.000	Neg.	< 0,001
Bisprolol	200.000	Neg.	< 0,001
Bromazepam	200.000	Neg.	< 0,001
Buspiron	100.000	Neg.	< 0,002
Koffein	100.000	Neg.	< 0,002
Carbamazepin	500.000	Neg.	< 0,001
Cetirizin	50.000	Neg.	< 0,004
Chlorazepam	200.000	Neg.	< 0,001
Chlordiazepoxid	200.000	Neg.	< 0,001
Chlorpromazin	100.000	Neg.	< 0,002
Cimetidin	500.000	Neg.	< 0,001
Clobazam	200.000	Neg.	< 0,001
Clomipramin	25.000	Neg.	< 0,008
Clonazepam	200.000	Neg.	< 0,001
Dehydroaripiprazol	500	Neg.	< 0,4
Delorazepam	200.000	Neg.	< 0,001
Desipramin	50.000	Neg.	< 0,004
Desmethylenparoxetin	100.000	Neg.	< 0,002
Diazepam	200.000	Neg.	< 0,001
Diphenhydramin	10.000	Neg.	< 0,02
Diphenylmethoxyessigsäure	100.000	Neg.	< 0,002
Doxepin	50.000	Neg.	< 0,004
Doxylamin	100.000	Neg.	< 0,002
Ephedrin	250.000	Neg.	< 0,001
Fexofenadin	50.000	Neg.	< 0,004
Flunitrazepam	200.000	Neg.	< 0,001
Fluoxethin	100.000	Neg.	< 0,002
Fluphenazin	25.000	Neg.	< 0,008
Flurazepam	200.000	Neg.	< 0,001
Gabapentin	100.000	Neg.	< 0,002
Hydroxyzin	25.000	Neg.	< 0,008
Ibuprofen	500.000	Neg.	< 0,001
Imipramin	40.000	Neg.	< 0,005
Labetalol	100.000	Neg.	< 0,002
Loratidin	50.000	Neg.	< 0,004
Lorazepam	200.000	Neg.	< 0,001
Lormetazepam	200.000	Neg.	< 0,001
Maprotilin	500.000	Neg.	< 0,001
Medazepam	200.000	Neg.	< 0,001
Melperon	15.625	Pos.	0,013

Fortsetzung der Tabelle

Strukturell nicht verwandte Verbindungen	Getestete Konzentration (ng/ml)	Pos./neg.	Kreuzreaktivität (%)
meta-Chlorphenylpiperazin	100.000	Neg.	< 0,002
Methylphenidat	100.000	Neg.	< 0,002
Metoprolol	200.000	Neg.	< 0,001
Metronidazol	200.000	Neg.	< 0,001
Mirtazapin	100.000	Neg.	< 0,002
Nalbuphin	500.000	Neg.	< 0,001
Naproxen	25.000	Neg.	< 0,008
Nitrazepam	200.000	Neg.	< 0,001
Nordiphenhydramin	100.000	Neg.	< 0,002
Norfenfluramin	10.000	Neg.	< 0,02
Nortriptylin	100.000	Neg.	< 0,002
Oxazepam	100.000	Neg.	< 0,002
Paroxetinmaleat	100.000	Neg.	< 0,002
Phencyclidin	15.000	Neg.	< 0,013
Phenobarbital	500.000	Neg.	< 0,001
Pipamperon	15.625	Pos.	0,013
Przepam	200.000	Neg.	< 0,001
Pregabalin	100.000	Neg.	< 0,002
Promethazin	50.000	Neg.	< 0,004
Propoxyphen	15.000	Neg.	< 0,013
Quetiapin	100.000	Neg.	< 0,002
Ranitidin	200.000	Neg.	< 0,001
Risperidon	5.000	Pos.	0,04
Ritalinsäure	100.000	Neg.	< 0,002
Ropinirol	50.000	Neg.	< 0,004
Secobarbital	500.000	Neg.	< 0,001
Talwin (Pentazocin)	10.000	Neg.	< 0,02
Temazepam	200.000	Neg.	< 0,001
Trazadon	10.000	Neg.	< 0,02
Triazolam	200.000	Neg.	< 0,001
Verapamil	10.000	Neg.	< 0,02
Zolpidem	100.000	Neg.	< 0,002
Zolpidem-phenyl-4-carbonsäure	100.000	Neg.	< 0,002

Genauigkeit

Insgesamt wurden mit dem DRI Fentanyl Assay 170 klinische Proben qualitativ getestet. Die Ergebnisse wurden mit dem LC-MS/MS-Verfahren verglichen.

		LC-MS/MS	
		+	-
DRI Fentanyl Assay	+	102	0
	-	4*	64

* Die LC-MS/MS-Werte lagen im Bereich von 2,0 bis 2,4 ng/ml.

Literaturverweise

1. V. Coopman, J. Cordonnier, K. Pien and D. Van Varenbergh, LC-MS/MS analysis of Fentanyl and norfentanyl in a fatality due to Application of Multiple Durogesic® Transdermal Therapeutic Systems. *Forensic Sci Int.*,169 (2-3):223- 227, (2007).
2. Krinsky, Clarissa S.; Lathrop, Sarah L.; Crossey, Michael; Baker, Ginger; Zumwalt, Ross, A Toxicology-Based Review of Fentanyl-Related Deaths in New Mexico (1986–2007) *American Journal of Forensic Medicine & Pathology*,32(4) , 347–351 (2011).
3. Núñez-Olarte JM, Alvarez-Jiménez P: Emerging opioid abuse in terminal cancer patients taking oral transmucosal fentanyl citrate for breakthrough pain. *J Pain Symptom Manage*.Dec;42(6):Epub (Nov., 2011).
4. Schneider, E. and Brune, K., Opioid activity and distribution of Fentanyl metabolites, Naumyn-Schmiedeberg's, *Arch Pharmacol*, 334, 267-274 (1986).
5. Goromaru T, Matsuura H, Yoshimura N, Miyawaki T, Sameshima T, Miyao J, Furuta T, Baba S., Identification and quantitative determination of fentanyl metabolites in patients by gas chromatography--mass spectrometry, *Anesthesiology*. 61(1):73-7 (1984).
6. Hammargren WR, Henderson GL, Analyzing nor metabolites of the fentanyl by gas chromatography/electron capture detection, *J. Anal Toxicol.* 12(4):183-91(1988).
7. Silverstein JH, Rieders MF, McMullin M, Schulman S, Zahl K. An analysis of the duration of fentanyl and its metabolites in urine and saliva. *Anesth Analg.* 76(3):618-21 (1993).
8. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, Tsiatas ML, Vlahos L. Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: an overview of its pharmacological and clinical characteristics, *J Opioid Manag.* Mar-1(1):36-40. (2005).
9. Gardner MA, Sampsel S, Jenkins WW, Owens JE. Analysis of Fentanyl in Urine by DLLME-GC-MS. *Journal of Analytical Toxicology* 2015;39:118-125.
10. C52-A2, Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLIS)* (April 2007).
11. N.-H. Huynh, N. Tyrefors, L. Ekman, M. Johansson (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.
12. *Notice of Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program: Final Guidelines; Federal Register*, Substance Abuse and Mental Health Administration (SAMHSA), (1994) 110 (June 9):11983.

Glossar:

<http://www.thermofisher.com/symbols-glossary>



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
US Customer and
Technical Support:
1-800-232-3342



EC REP

B-R-A-H-M-S GmbH
Neuendorfstrasse 25
16761 Hennigsdorf, Germany



Aktualisierte Packungsbeilagen finden Sie unter:
www.thermofisher.com/diagnostics

Weitere Länder:

Bitte wenden Sie sich an die Thermo Fisher Scientific Vertretung in Ihrer Region.

10017010-5-DE
2018 10

thermo
scientific