

ARK™ HS Benzodiazepine II-assay

Denne indlægsseddel fra ARK Diagnostics, Inc. til ARK HS Benzodiazepine II-assayet skal læses før brug. Instruktionerne i indlægssedlen skal følges. Assayet giver en enkel og hurtig analytisk screeningsprocedure til påvisning af benzodiazepiner i urin. Pålideligheden af resultaterne kan ikke garanteres, hvis der er nogen afvigelser fra instruktionerne i denne indlægsseddel.

Kundeservice


ARK Diagnostics, Inc.

48089 Fremont Blvd

Fremont, CA 94538 USA

Tlf.: 1-877-869-2320

Fax: 1-510-270-6298

customersupport@ark-tdm.com

www.ark-tdm.com



EC REP

Emergo Europe

Westervoortsedijk 60

6827 AT Arnhem

Holland














MedEnvoy Switzerland

Gotthardstrasse 28

6302 Zug

Schweiz

Anvendte symboler

	Batchkode	 AAAA-MM-DD	Bruges inden/udløbsdato
	Katalognummer		Producent
	Autoriseret repræsentant		CE-mærkning
	Læs brugsanvisningen	 	Reagens 1/reagens 2
	Temperaturgrænse		In vitro-diagnostisk medicinsk udstyr
Rx Only	Kun til brug på recept		

© 2024, ARK Diagnostics, Inc.

 Reagenssæt  5073-0001-00

 Reagenssæt  5073-0001-01

 Reagenssæt  5073-0001-02

1 Navn

ARK™ HS Benzodiazepine II-assay

2 Tilsigtet anvendelse

ARK HS Benzodiazepine II-assayet er et immunoassay beregnet til kvalitativ og/eller semikvantitativ bestemmelse af benzodiazepiner i human urin ved cutoff-koncentrationer på 100 ng/mL og 200 ng/mL. Assayet er beregnet til brug i laboratorier med automatiserede klinisk-kemiske analysatorer. Denne *in vitro*-diagnostiske enhed er kun til receptpligtig brug.

Den semikvantitative tilstand har til formål at (1) gøre det muligt for laboratorier at bestemme en passende fortynding af prøven til bekræftelse ved hjælp af en bekræftende metode, såsom gaskromatografi/massespektrometri (GC/MS) eller væskekromatografi/tandem-massespektrometri (LC-MS/MS), eller (2) give laboratorier mulighed for at etablere kvalitetskontrolprocedurer.

ARK HS Benzodiazepine II-assayet giver kun et foreløbigt analytisk testresultat. Der skal anvendes en mere specifik alternativ kemisk metode for at opnå et bekræftet positivt analyseresultat. Gaskromatografi-massespektrometri (GC-MS) eller væskekromatografi-tandem-massespektrometri (LC-MS/MS) er den foretrukne bekræftende metode. Der skal udvises klinisk omtanke og professionel dømmekraft i forbindelse med ethvert stoftestresultat, især når det foreløbige testresultat er positivt.

3 Resumé og forklaring af testen

Benzodiazepiner tilhører en bred klasse af CNS-depressive lægemidler, der kaldes sedative-hypnotika.¹ De ordineres som angstdæmpende midler, sovemidler, krampestillende midler, muskelafslappende midler og bruges også i vid udstrækning til præanæstetisk medicinering og til at supplere, fremkalde og vedligeholde anæstesi.^{1,2,3}

Selvom benzodiazepiner ordineres i vid udstrækning, misbruges de også.²⁻⁴ Kronisk brug af benzodiazepiner kan forårsage fysisk afhængighed med abstinenssymptomer som søvnløshed, uro, irritabilitet, muskelspændinger og i mere alvorlige tilfælde hallucinationer, psykoser og kramper.^{1,2}

ARK HS Benzodiazepine II-assayet er designet til at detektere en lang række benzodiazepinforbindelser og metabolitter uden behov for forbehandling med glucuronidase.

4 Principper for proceduren

ARK HS Benzodiazepine II-assayet er en homogen enzymimmunoassay-teknik, der anvendes til analyse af benzodiazepiner i human urin. Assayet er baseret på konkurrence mellem benzodiazepiner i prøven og benzodiazepin mærket med

rekombinant glukose-6-fosfat-dehydrogenase (rG6PDH) om antistofbindingssteder. Når sidstnævnte binder antistof, falder enzymaktiviteten. Ved tilstedeværelse af benzodiazepiner fra prøven stiger enzymaktiviteten og er direkte relateret til koncentrationen af benzodiazepiner. Aktivt enzym omdanner nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) til NADH i nærvær af glukose-6-fosfat (G6P), hvilket resulterer i en ændring i absorbansen, som måles spektrofotometrisk. Endogent G6PDH forstyrrer ikke, fordi coenzymet NAD kun fungerer med det bakterielle enzym, der bruges i assayet.

5 Reagenser

REF	Produktbeskrivelse	Mængde/volumen
5073-0001-00	ARK HS Benzodiazepine II-assay Reagens R1 – Antistof/substrat Monoklonale kaninantistoffer mod benzodiazepiner, glukose-6-fosfat, nikotinamid-adenin-dinukleotid, bovint serumalbumin, natriumazid og stabilisatorer	1 X 28 mL
	Reagens R2 – Enzym Benzodiazepinderivat mærket med rekombinant glukose-6-fosfat-dehydrogenase (rG6PDH), bovint serumalbumin, buffer, natriumazid og stabilisatorer	1 X 14 mL

REF	Produktbeskrivelse	Mængde/volumen
5073-0001-01	ARK HS Benzodiazepine II-assay Reagens R1 – Antistof/substrat Monoklonale kaninantistoffer mod benzodiazepiner, glukose-6-fosfat, nikotinamid-adenin-dinukleotid, bovint serumalbumin, natriumazid og stabilisatorer	1 X 115 mL
	Reagens R2 – Enzym Benzodiazepinderivat mærket med rekombinant glukose-6-fosfat-dehydrogenase (rG6PDH), bovint serumalbumin, buffer, natriumazid og stabilisatorer	1 X 58 mL

REF	Produktbeskrivelse	Mængde/volumen
5073-0001-02	ARK HS Benzodiazepine II-assay Reagens R1 – Antistof/substrat Monoklonale kaninantistoffer mod benzodiazepiner, glukose-6-fosfat, nikotinamid-adenin-dinukleotid, bovint serumalbumin, natriumazid og stabilisatorer	1 X 500 mL
	Reagens R2 – Enzym Benzodiazepinderivat mærket med rekombinant glukose-6-fosfat-dehydrogenase (rG6PDH), bovint serumalbumin, buffer, natriumazid og stabilisatorer	1 X 250 mL

Håndtering og opbevaring af reagenser

ARK HS Benzodiazepine II-assay-reagenser leveres i flydende form, klar til brug og kan anvendes direkte fra køleskabet. Når reagenserne ikke er i brug, skal de opbevares ved 2-8°C (36-46°F), lodret og med skruelåg tæt lukket. Hvis reagenserne opbevares som anvist, er de stabile indtil den udløbsdato, der er trykt på etiketten. Reagenserne må ikke fryses. Undgå længerevarende eksponering

for temperaturer over 32°C (90°F). **Forkert opbevaring af reagenser kan påvirke assayets ydeevne.**

ARK HS Benzodiazepine II-produkter indeholder ≤0,09% natriumazid. Som en sikkerhedsforanstaltning skal berørte rørledninger, herunder instrumenter, skylles tilstrækkeligt med vand for at mindske den potentielle ophobning af eksplosive metalazider.

6 Advarsler og forholdsregler

- Til *In Vitro*-diagnostisk brug. Kun til brug på recept. *Forsigtig: Føderal lovgivning begrænser denne enhed til salg af eller efter ordre fra en autoriseret læge.*
- Reagenserne [R1] og [R2] leveres som et matchende sæt og må ikke ombyttes med reagenser fra forskellige partinumre.
- Brug ikke reagenser efter udløbsdatoen.
- Reagenserne indeholder ≤0,09% natriumazid.

7 Prøveindsamling og forberedelse til analyse

- Der kræves human urin. Behandles som potentielt smitsomt materiale.
- Indsaml urin ved hjælp af standardprøvetagningsbægre og -procedurer. Man skal sørge for at bevare urinprøvens kemiske og fysiske integritet fra det tidspunkt, hvor den opsamles, til den analyseres, også under transport. Friske urinprøver anbefales.
- Sæt låg på urinprøven umiddelbart efter opsamling, opbevar den på køl ved 2-8°C (36-46°F), og analyser den inden for 7 dage efter opsamling. Hvis assayet ikke kan udføres inden for 7 dage, skal urinprøven opbevares nedfrosset ved -20°C (-4°F).^{5,6}
- For at beskytte prøvens integritet må man ikke fremkalde skumdannelse, og gentagen nedfrysning og optøning skal undgås.
- Frosne prøver skal optøs og blandes grundigt før analyse.
- Centrifuger prøver med høj turbiditet eller synlige partikler før testning.
- Bobler eller skum på prøven kan føre til kort prøvetilførsel og fejlagtigt lave resultater.
- Få en anden prøve til testning, hvis der er mistanke om forfalskning af prøven. Forfalskning af urinprøver kan påvirke testresultatet.

8 Procedure

Medfølgende materialer

ARK HS Benzodiazepine II-assay – [REF] 5073-0001-00, 5073-0001-01 eller 5073-0001-02

Nødvendige materialer – leveres separat

ARK HS Benzodiazepine II-kalibrator (sæt) – [REF] 5073-0002-00

ARK HS Benzodiazepine II-kalibrator A (negativ) – [REF] 5073-0002-01

ARK HS Benzodiazepine II-kalibrator B (100 ng/mL Cutoff) – [REF] 5073-0002-02

ARK HS Benzodiazepine II-kalibrator C (200 ng/mL Cutoff) – **REF** 5073-0002-03
ARK HS Benzodiazepine II-kontrol (75/125 ng/mL) – **REF** 5073-0003-00
ARK HS Benzodiazepine II-kontrol (150/250 ng/mL) – **REF** 5073-0003-01

Instrumenter

Det kan være nødvendigt at overføre reagenserne **R1** og **R2** til analysatorspecifikke reagensbeholdere før brug. Undgå krydskontaminering af **R1** og **R2**. Se den instrumentspecifikke brugervejledning for daglig vedligeholdelse. Se det analysatorspecifikke applikationsark for programmering af ARK HS Benzodiazepine II-assayet, eller kontakt kundesupport.

Assay-sekvens

Se den instrumentspecifikke brugervejledning for at køre eller kalibrere assayet.

Kvalitative resultater

Brug 100 ng/mL-kalibrator B eller 200 ng/mL-kalibrator C som Cutoff-kalibrator til at skelne mellem negative og positive prøver. Kør ARK HS Benzodiazepine II Low-kontroller (75 ng/mL) og High-kontroller (125 ng/mL) med Cutoff-kalibrator B eller ARK HS Benzodiazepine II Low-kontroller (150 ng/mL) og Highkontroller (250 ng/mL) med Cutoff-kalibrator C, som henholdsvis negativ og positiv. Rapporter testresultater, der er mindre end responsværdien for den relevante Cutoff-kalibrator, som negativ. Rapporter testresultater, der er lig med eller større end responsværdien for den relevante Cutoff-kalibrator, som positiv.

Semikvantitative resultater

Udfør en 5-punkts kalibreringsprocedure; test kalibratorer i duplikat. Verificer kalibreringskurven med ARK HS Benzodiazepine II Low- og High-kvalitetskontroller for dit cutoff i henhold til den etablerede laboratorie kvalitetssikringsplan. Prøver med prøveresultater over det højeste ARK HS Benzodiazepine II-kalibreringsniveau (3000 ng/mL) kan fortyndes i ARK HS Benzodiazepine II-kalibrator A (negativ urin) og testes igen.

Hvornår skal der kalibreres igen?

- Når der anvendes et nyt partinummer af reagenser
- Når det indikeres af kvalitetskontrolresultater
- Når det kræves af standard laboratorieprotokoller
- En opbevaret kalibreringskurve var effektiv i op til mindst 15 dage baseret på understøttende data.

Kvalitetskontrol (QC) og kalibrering

Laboratorier bør etablere QC-procedurer for ARK HS Benzodiazepine II-assayet. Alle kvalitetskontrolkrav og test skal udføres i overensstemmelse med lokale, statslige og/eller føderale bestemmelser eller akkrediteringskrav.

Hvert laboratorium skal fastlægge sine egne intervaller for hvert nyt parti af kontroller. Kontrolresultaterne skal ligge inden for de etablerede intervaller, som bestemmes af laboratoriets procedurer og retningslinjer. ARK HS Benzodiazepine

II-kontrollen er beregnet til brug ved kvalitetskontrol af ARK HS Benzodiazepine II-assay.

I kvalitativ tilstand skal Low-kontrollen være negativ, og High-kontrollen skal være positiv i forhold til den relevante Cutoff-kalibrator (100 ng/mL eller 200 ng/mL).

9 Resultater og forventede værdier

En mere specifik bekræftende metode, såsom LC-MS/MS eller GC-MS, er påkrævet for at opnå et bekræftet positivt resultat.

Kvalitativ analyse – Negative resultater

En prøve, der giver en responsværdi, der er mindre end ARK HS Benzodiazepine II-kalibrator B eller ARK HS Benzodiazepine II-kalibrator C Cutoff-responsværdien, fortolkes som negativ; enten indeholder prøven ikke benzodiazepiner, eller benzodiazepiner er til stede i koncentrationer under det gældende cutoff-niveau for dette assay.

Kvalitativ analyse – Positive resultater

En prøve, der giver en responsværdi, der er lig med eller større end ARK HS Benzodiazepine II-kalibrator B eller ARK HS Benzodiazepine II-kalibrator C Cutoff-responsværdien, fortolkes som positiv, hvilket indikerer, at der er benzodiazepiner til stede.

Semikvantitativ analyse

Den faktiske benzodiazepinkoncentration kan ikke bestemmes med dette assay. Semikvantitative resultater for positive prøver gør det muligt for laboratoriet at bestemme en passende fortynding af prøven til den konfirmatoriske metode. Semikvantitative resultater gør det også muligt for laboratoriet at etablere kvalitetskontrolprocedurer og vurdere reproducerbarheden. Prøver med prøveresultater over det højeste ARK HS Benzodiazepine II-kalibreringsniveau (3000 ng/mL) kan fortyndes i ARK HS Benzodiazepine II-kalibrator A (negativ urin) og testes igen.

Resultaterne af denne test skal altid fortolkes i sammenhæng med patientens sygehistorie, kliniske præsentation og andre fund, især når det foreløbige resultat er positivt.

10 Begrænsninger

- Assayet er kun beregnet til brug med human urin.
- ARK HS Benzodiazepine II-assay-reagenser, -kalibrators og -kontroller er udviklet til at blive brugt sammen. Ydeevne med substituerede produkter kan ikke garanteres.
- Et positivt resultat ved brug af ARK HS Benzodiazepine II-assayet indikerer kun tilstedeværelsen af benzodiazepiner og korrelerer ikke nødvendigvis med omfanget af fysiologiske og psykologiske effekter.
- Fortolkning af resultater skal tage højde for, at urinkoncentrationer kan variere meget med væskeindtag og andre biologiske variable.

- Det er muligt, at andre stoffer end dem, der blev testet i specificitetsundersøgelsen, kan forstyrre testen og forårsage falske resultater.

11 Specifikke karakteristika for ydeevne

Følgende karakteristika for ydeevne blev indsamlet på Beckman Coulter AU680® automatiseret klinisk kemisk analyser ved hjælp af ARK HS Benzodiazepine II-assayet.

Præcision

Lægemiddelfri, negativ human urin blev suppleret med Etizolam (0,0 til 200,0 ng/mL for 100 ng/mL cutoff og 0,0 til 400,0 ng/mL for 200 ng/mL cutoff). Hvert niveau blev analyseret i fire eksemplarer to gange om dagen i 20 dage (N=160) og evalueret kvalitativt og semikvantitativt. Resultaterne er opsummeret i tabellerne nedenfor.

Kvalitativ præcision - 100 ng/mL cutoff

Human urin (ng/mL)	Relativ % cutoff	Antal resultater	Resultater for kvalitativ præcision
0,0	-100	160	160 negativ
25,0	-75	160	160 negativ
50,0	-50	160	160 negativ
75,0	-25	160	160 negativ
100,0	Cutoff	160	104 negativ; 56 positiv
125,0	+25	160	160 positiv
150,0	+50	160	160 positiv
175,0	+75	160	160 positiv
200,0	+100	160	160 positiv

Semikvantitativ præcision - 100 ng/mL cutoff

Human urin (ng/mL)	Relativ % cutoff	Antal resultater	Gennemsnit (ng/mL)	Resultater for semikvantitativ præcision
0,0	-100	160	1,1	160 negativ
25,0	-75	160	23,2	160 negativ
50,0	-50	160	50,5	160 negativ
75,0	-25	160	74,0	160 negativ
100,0	Cutoff	160	98,6	93 negativ; 67 positiv
125,0	+25	160	123,3	160 positiv
150,0	+50	160	145,2	160 positiv
175,0	+75	160	170,5	160 positiv
200,0	+100	160	187,6	160 positiv

Kvalitativ præcision - 200 ng/mL cutoff

Human urin (ng/mL)	Relativ % cutoff	Antal resultater	Resultater for kvalitativ præcision
0,0	-100	160	160 negativ
50,0	-75	160	160 negativ
100,0	-50	160	160 negativ
150,0	-25	160	160 negativ
200,0	Cutoff	160	142 negativ; 18 positiv
250,0	+25	160	160 positiv
300,0	+50	160	160 positiv
350,0	+75	160	160 positiv
400,0	+100	160	160 positiv

Semikvantitativ præcision - 200 ng/mL cutoff

Human urin (ng/mL)	Relativ % cutoff	Antal resultater	Gennemsnit (ng/mL)	Resultater for semikvantitativ præcision
0,0	-100	160	1,1	160 negativ
50,0	-75	160	50,5	160 negativ
100,0	-50	160	98,6	160 negativ
150,0	-25	160	145,2	160 negativ
200,0	Cutoff	160	187,6	147 negativ; 13 positiv
250,0	+25	160	240,3	160 positiv
300,0	+50	160	293,2	160 positiv
350,0	+75	160	342,8	160 positiv
400,0	+100	160	391,1	160 positiv

Analytisk genvinding

Genvinding i hele assay-området blev vurderet ved hjælp af den semikvantitative tilstand. Lægemedelfri, negativ human urin blev suppleret med Etizolam (3750,0 ng/mL), og fortyndinger blev foretaget proportionalt med lægemiddelfri human urin. Etizolam-koncentrationerne varierede fra 25,0 til 3000,0 ng/mL. På hvert niveau blev den procentvise genvinding beregnet ud fra den gennemsnitlige koncentration (N=6) sammenlignet med den forventede koncentration. Resultaterne er opsummeret i tabellen nedenfor.

Teoretisk koncentration (ng/mL)	Gennemsnitlig koncentration (ng/mL)	Genvinding (%)
25,0	23,8	95,1
50,0	54,8	109,5
100,0	99,6	99,6
250,0	242,2	96,9
500,0	481,4	96,3
1000,0	951,9	95,2
1500,0	1422,4	94,8
2000,0	1929,9	96,5
2500,0	2333,7	93,3
3000,0	3107,7	103,6

Analytisk specificitet

Alle testede forbindelser blev tilsat lægemiddelfri, negativ human urin og testet med ARK HS Benzodiazepine II-assayet i både kvalitative og semikvantitative tilstande.

Krydsreaktiviteten af følgende strukturelt relaterede forbindelser blev evalueret ved at tilsætte disse forbindelser til lægemiddelfri, negativ human urin for at bestemme den mindste koncentration, der ville give et positivt resultat, der omtrent svarer til 100 ng/mL eller 200 ng/mL Etizolam-cutoffs. Disse koncentrationer blev brugt til at bestemme den procentvise krydsreaktivitet i henhold til formlen:

$\% \text{ krydsreaktivitet} = (\text{Cutoff-koncentration} / \text{laveste koncentration af krydsreaktant, der forårsager et positivt resultat}) \times 100$

For forbindelser, der ikke gav et positivt resultat, blev den højeste testede koncentration brugt til at beregne den procentvise krydsreaktivitet.

Strukturelt beslægtede forbindelser

Forbindelser	Koncentration Svarer omtrent til 100 Cutoff (ng/mL)	Krydsreaktivitet ved 100 Cutoff (%)	Koncentration Svarer omtrent til 200 Cutoff (ng/mL)	Krydsreaktivitet ved 200 Cutoff (%)
α-OH-alprazolam	55	181,8	100	200,0
α-OH-midazolam	11	909,1	16	1250,0
α-OH-triazolam	20	500,0	35	571,4
2-OH-ethylflurazepam	70	142,9	125	160,0
3-OH-flubromazepam	19	526,3	27	740,7
3-OH-phenazepam	15	666,7	22	909,1
4-OH-alprazolam	110	90,9	190	105,3
7-aminoclonazepam	40	250,0	75	266,7
7-aminoflunitrazepam	150	66,7	270	74,1
7-aminonimetazepam	600	16,7	1200	16,7
7-aminonitrazepam	400	25,0	800	25,0
alprazolam	80	125,0	130	153,8
Bromazepam	140	71,4	270	74,1
Chlordiazepoxid	55	181,8	100	200,0
Clobazam	180	55,6	400	50,0
Clonazepam	100	100,0	180	111,1
Delorazepam	10	1000,0	15	1333,3
Demoxepam	100	100,0	180	111,1
Desalkylflurazepam	15	666,7	25	800,0
Clonazolam	350	28,6	800	25,0
Clorazepat	45	222,2	70	285,7
Deschloroetizolam	450	22,2	900	22,2
Diazepam	65	153,8	100	200,0
Diclazepam	15	666,7	25	800,0
Estazolam	60	166,7	85	235,3
Flualprazolam	28	357,1	45	444,4
Flubromazepam	25	400,0	38	526,3
Flubromazolam	40	250,0	68	294,1
Flunitrazepam	450	22,2	850	23,5
Flurazepam	350	28,6	650	30,8
Halazepam	2.500	4,0	5.000	4,0
Ketazolam	2.200	4,5	4.000	5,0
Loprazolam	130	76,9	260	76,9
Lorazepam	12	833,3	16,5	1212,1
Lorazepam-glukuronid	13	769,2	20	1000,0
Lormetazepam	17	588,2	23	869,6
Meclonazepam	36	277,8	57	350,9
Medazepam	250	40,0	500	40,0

Forbindelser	Koncentration Svarer omtrent til 100 Cutoff (ng/mL)	Krydsreaktivitet ved 100 Cutoff (%)	Koncentration Svarer omtrent til 200 Cutoff (ng/mL)	Krydsreaktivitet ved 200 Cutoff (%)
Midazolam	16	625,0	25	800,0
N-Desmethyldiazepam	160	62,5	320	62,5
N-desmethyflunitrazepam	150	66,7	300	66,7
Nimetazepam	1.350	7,4	3.000	6,7
Nitrazepam	500	20,0	950	21,1
Norchlorodiazepoxid	75	133,3	120	166,7
Nordiazepam	43	232,6	57	350,9
Oxazepam	38	263,2	55	363,6
Oxazepam-glukuronid	20	500,0	30	666,7
Phenazepam	15	666,7	20	1000,0
Prazepam	1.700	5,9	3.400	5,9
Pyrazolam	350	28,6	700	28,6
Temazepam	85	117,6	130	153,8
Temazepam-glukuronid	35	285,7	70	285,7
Tetrazepam	600	16,7	1.200	16,7
Triazolam	27	370,4	45	444,4

Interferens

Strukturelt ubeslægtede forbindelser

Høje koncentrationer af følgende strukturelt ubeslægtede forbindelser blev tilsat lægemiddelfri urin og testet på en semikvantitativ analysemåde. De koncentrationer, der svarede til 100 ng/mL og 200 ng/mL etizolam, blev identificeret og er vist i den følgende tabel. Forbindelser, der ikke gav et positivt svar, er vist som større end (>) den højeste testede koncentration. Når de blev tilsat urin indeholdende etizolam i den høje kontrolkoncentration (125 ng/mL for 100 ng/mL cutoff eller 250 ng/mL for 200 ng/mL cutoff), gav ingen af disse forbindelser et negativt resultat.

Forbindelse	Forbindelseskoncentration omtrent svarende til 100 ng/mL Cutoff (ng/mL)	Forbindelseskoncentration omtrent svarende til 200 ng/mL Cutoff (ng/mL)
4-hydroxydiclofenac	>100.000	>100.000
6-acetylcodein	>100.000	>100.000
6-acetylmorfin	>100.000	>100.000
Acetaminophen	>100.000	>100.000
Acetylsalicylsyre	>500.000	>500.000
Amitriptylin	>100.000	>100.000

Forbindelse	Forbindelseskoncentration omtrent svarende til 100 ng/mL Cutoff (ng/mL)	Forbindelseskoncentration omtrent svarende til 200 ng/mL Cutoff (ng/mL)
Amlodipin	>100.000	>100.000
Amobarbital	>100.000	>100.000
S-(+)amfetamin	>100.000	>100.000
Aripiprazol	>100.000	>100.000
Benzoylecgonin	>100.000	>100.000
Bisoprolol	>100.000	>100.000
4-Bromo-2,5,dimethoxyphenethylamin	>100.000	>100.000
Buprenorphin	>100.000	>100.000
Bupropion	>100.000	>100.000
Buspiron	>100.000	>100.000
Butabarbital	>100.000	>100.000
Koffein	>500.000	>500.000
Cannabidiol	>100.000	>100.000
Cannabinol	>100.000	>100.000
Carbamazepin	>100.000	>100.000
Carisoprodol	>100.000	>100.000
Chlorpromazin	>100.000	>100.000
Chlorprothixen	>100.000	>100.000
Cis-Tramadol	>100.000	>100.000
Clomipramin	>100.000	>100.000
Citalopram	>100.000	>100.000
Kokain	>100.000	>100.000
Kodein	>100.000	>100.000
Kotinin	>100.000	>100.000
Cyclobenzaprin	>100.000	>100.000
Delta-9-THC	>100.000	>100.000
Desipramin	>100.000	>100.000
Dextromethorphan	>100.000	>100.000
Diclofenac	10.000	20.000
Dihydrocodein	>100.000	>100.000
Diphenhydramin	>100.000	>100.000
Doxepin	>100.000	>100.000
Ecgonin	>100.000	>100.000
Ecgonin-methylester	>100.000	>100.000
EDDP	>100.000	>100.000
1R, 2S(-)-ephedrin	>100.000	>100.000
1S, 2R(+)-ephedrin	>100.000	>100.000

Forbindelse	Forbindelseskoncentration omtrent svarende til 100 ng/mL Cutoff (ng/mL)	Forbindelseskoncentration omtrent svarende til 200 ng/mL Cutoff (ng/mL)
Escitalopram	>100.000	>100.000
Ethyl β-D-glucuronid	>100.000	>100.000
Ethylmorphin	>100.000	>100.000
Fenfluramin	>100.000	>100.000
Fentanyl	>100.000	>100.000
Fluoxetin	>100.000	>100.000
Fluvoxamin	>100.000	>100.000
Gabapentin	>100.000	>100.000
Heroin	>100.000	>100.000
Hexobarbital	>100.000	>100.000
Hydrocodon	>100.000	>100.000
Hydromorphon	>100.000	>100.000
11-hydroxy-delta-9-THC	>100.000	>100.000
Ibuprofen	>100.000	>100.000
Imipramin	>100.000	>100.000
Indometacin	>100.000	>100.000
Ketamin	>100.000	>100.000
Lamotrigin	>100.000	>100.000
Levorphanol-tartrat	>100.000	>100.000
Lidocain	>100.000	>100.000
Loperamid	>100.000	>100.000
LSD	>100.000	>100.000
Maprotilin	>100.000	>100.000
MDA	>100.000	>100.000
MDEA	>100.000	>100.000
MDMA	>100.000	>100.000
Meperidin	>100.000	>100.000
Meprobamat	>100.000	>100.000
Metamizol	>100.000	>100.000
Metformin	>100.000	>100.000
Metadon	>100.000	>100.000
S(+)-methamfetamin	>100.000	>100.000
Methaqualon	>100.000	>100.000
Methylphenidat	>100.000	>100.000
Metoclopramid	>100.000	>100.000
Metoprolol	>100.000	>100.000
Mirtazapin	>100.000	>100.000
Morfin	>100.000	>100.000
Morfin-3-beta-glucuronid	>100.000	>100.000

Forbindelse	Forbindelseskoncentration omtrent svarende til 100 ng/mL Cutoff (ng/mL)	Forbindelseskoncentration omtrent svarende til 200 ng/mL Cutoff (ng/mL)
Morfin-6-beta-glucuronid	>100.000	>100.000
Nalorphin	>100.000	>100.000
Naloxon	>100.000	>100.000
Naltrexon	>100.000	>100.000
Naproxen	>100.000	>100.000
Nefopam	>100.000	>100.000
N-desmethyltapentadol	>100.000	>100.000
Norbuprenorphin	>100.000	>100.000
Norcodein	>100.000	>100.000
Normorphin	>100.000	>100.000
Norpropoxyphen	>100.000	>100.000
Norpseudoephedrin	>100.000	>100.000
Nortriptylin	>100.000	>100.000
Olanzapin	>100.000	>100.000
Omeprazol	>100.000	>100.000
Opi Pramol	>100.000	>100.000
Oxaprozín	13.000	25.000
Oxycodon	>100.000	>100.000
Oxymorphon	>100.000	>100.000
Paraxanthin	>100.000	>100.000
Paroxetin	>100.000	>100.000
PCP	>100.000	>100.000
Pentazocin	>100.000	>100.000
Pentobarbital	>100.000	>100.000
Phenobarbital	>100.000	>100.000
Phentermin	>100.000	>100.000
Phenylephrin	>100.000	>100.000
Phenylpropanolamin	>100.000	>100.000
Phenytoin	>100.000	>100.000
PMA	>100.000	>100.000
Promethazin	>100.000	>100.000
Propoxyphen	>100.000	>100.000
Propranolol	>100.000	>100.000
Prothipendyl	>100.000	>100.000
Protriptylin	>100.000	>100.000
R,R(-)-pseudoephedrin	>100.000	>100.000
S,S(+)-pseudoephedrin	>100.000	>100.000
Quetiapin	>100.000	>100.000
Ramipril	>100.000	>100.000

Forbindelse	Forbindelseskoncentration omtrent svarende til 100 ng/mL Cutoff (ng/mL)	Forbindelseskoncentration omtrent svarende til 200 ng/mL Cutoff (ng/mL)
Ranitidin	>100.000	>100.000
Ritalinsyre	>100.000	>100.000
Salicylsyre	>100.000	>100.000
Secobarbital	>100.000	>100.000
Sertralin	>100.000	>100.000
Sufentanil-citrat	>100.000	>100.000
11-nor-9-carboxy THC	>100.000	>100.000
Theophyllin	>100.000	>100.000
Thioridazin	>100.000	>100.000
Tianeptin	>100.000	>100.000
Trifluoromethylphenylpiperazin	>100.000	>100.000
Trazodon	>100.000	>100.000
Trimipramin	>100.000	>100.000
Valproinsyre	>100.000	>100.000
Venlafaxin	>100.000	>100.000
Vortioxetin	>100.000	>100.000
Zaleplon	>100.000	>100.000
Zolpidem-tartrat	>100.000	>100.000
Zopiclon	>100.000	>100.000

Endogene stoffer

Der blev tilsat høje koncentrationer af følgende endogene stoffer til urin tilsat Etizolam ved $\pm 25\%$ af cutoff-koncentrationerne (75 ng/mL og 125 ng/mL for 100 ng/mL cutoff, 150 ng/mL og 250 ng/mL for 200 ng/mL cutoff). Der blev kun observeret interferens med borsyre, når den blev testet med ARK HS Benzodiazepine II-assayet i både kvalitativ og semikvantitativ tilstand.

Stof	Koncentration Testet	Spiked Etizolam-niveau	
		-25% cutoff	+25% cutoff
Acetone	1000 mg/dL	Negativ	Positiv
Ascorbinsyre	1500 mg/dL	Negativ	Positiv
Bilirubin	2 mg/dL	Negativ	Positiv
Borsyre	1 % w/v	Negativ	Negativ
Kreatinin	500 mg/dL	Negativ	Positiv
Ethanol	1000 mg/dL	Negativ	Positiv
Galaktose	10 mg/dL	Negativ	Positiv
Gamma-globulin	500 mg/dL	Negativ	Positiv
Glukose	2000 mg/dL	Negativ	Positiv
Hæmoglobin	115 mg/dL	Negativ	Positiv
Human albumin	500 mg/dL	Negativ	Positiv

Stof	Koncentration Testet	Spiked Etizolam-niveau	
		-25% cutoff	+25% cutoff
Oxalsyre	100 mg/dL	Negativ	Positiv
Riboflavin	7,5 mg/dL	Negativ	Positiv
Natriumazid	1 % w/v	Negativ	Positiv
Natriumchlorid	6000 mg/dL	Negativ	Positiv
Natriumfluorid	1 % w/v	Negativ	Positiv
Urea	6000 mg/dL	Negativ	Positiv

Specifik tyngdekraft og pH

Urinprøver med vægtfylde fra 1,002 til 1,030 og pH-værdier fra 3,0 til 11,0 blev testet i nærvær af de to niveauer af etizolam ved ± 25 % af cutoff-koncentrationerne (75 ng/mL og 125 ng/mL for 100 ng/mL cutoff, 150 ng/mL og 250 ng/mL for 200 ng/mL cutoff). Der blev ikke observeret nogen interferens ved test med ARK HS Benzodiazepine II-assayet i både kvalitative og semikvantitative tilstande.

Sammenligning af metoder

I alt et hundrede og treogtres (163) uændrede, ubehandlede med glucuronidase, kliniske humane urinprøver, der ikke er individuelt identificerbare, blev analyseret for benzodiazepin ved de to cutoff-niveauer med ARK HS Benzodiazepine II-assayet i semikvantitative tilstande, og resultaterne blev sammenlignet med LC-MS/MS. Den bekræftende LC-MS/MS-metode blev udført af et autoriseret referencelaboratorium. Kort fortalt involverer metoden behandling af prøver med glucuronidase, tilsætning af interne standarder og indsprøjtning i en kolonne til LC-MS/MS. Detektionstoppe og deres kvantificeringsgrænser (LoQ) i ng/mL er: 7-aminoclonazepam (5); alprazolam (1); hydroxyalprazolam (1); lorazepam (10); diazepam (5); nordiazepam (5); oxazepam (5); temazepam (1); midazolam (1); hydroxymidazolam (1). Resultaterne er opsummeret i nedenstående tabeller, hvor LC-MS/MS-resultatet repræsenterer summen af alle identificerede benzodiazepin-toppe.

Alle ARK-positive prøver i denne undersøgelse blev bekræftet af LC-MS/MS til at have benzodiazepinkoncentrationer på mindst 20 ng/mL.

Sammenligning af metoder – 100 ng/mL cutoff

ARK-assay-resultat	LC-MS/MS-resultat (ng/mL)			
	Mindre end 50% af cutoff (< 50 ng/mL)	Mellem 50% under cutoff og cutoff (50 - 99,9 ng/mL)	Mellem cutoff og 50% over cutoff (100 - 149,9 ng/mL)	Lig med eller større end 50% over cutoff (≥ 150 ng/mL)
Negativ (< 100 ng/mL)	71	3	2	1*
Positiv (≥ 100 ng/mL)	8**	9	9	60

Prøve-id	ARK-assay (ng/mL)	LC-MS/MS (ng/mL)	Benzodiazepiner til stede ved LC-MS/MS
62*	96,3	216,9	Alprazolam; hydroxyalprazolam
8**	118,2	39,1	7-aminoclonazepam
30**	661,8	26,4	Lorazepam
41**	183,8	23,9	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
42**	466,3	27,1	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
43**	520,1	23,5	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
90**	> 3.000	46,0	Lorazepam
91**	192,3	28,4	Lorazepam
93**	340,6	29,6	Lorazepam

**Stærk reaktivitet over for 7-aminoclonazepam, diazepam, lorazepam-glucuronid, oxazepam-glucuronid og temazepam-glucuronid bidrog til de positive resultater, der blev opnået med ARK HS Benzodiazepine II-assayet.

Sammenligning af metoder – 200 ng/mL cutoff

ARK-assay- resultat	LC-MS/MS-resultat (ng/mL)			
	Under 50% af cutoff (<100 ng/mL)	Mellem 50% under cutoff og cutoff (100 - 199,9 ng/mL)	Mellem cutoff og 50% over cutoff (200 - 299,9 ng/mL)	Lig med eller større end 50% over cutoff (≥ 300 ng/mL)
Negativ (< 200 ng/mL)	78	6	2	2 [†]
Positiv (≥ 200 ng/mL)	13 ^{††}	11	11	40

Prøve-id	ARK-assay (ng/mL)	LC-MS/MS (ng/mL)	Benzodiazepiner til stede ved LC- MS/MS
55 [†]	180,9	386,1	Alprazolam; hydroxyalprazolam
61 [†]	176,6	543,4	Alprazolam; hydroxyalprazolam
30 ^{††}	661,8	26,5	Lorazepam
35 ^{††}	1.620,1	90,3	Lorazepam
42 ^{††}	466,3	27,1	Diazepam, nordiazepam, oxazepam, temazepam
43 ^{††}	520,1	23,5	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
47 ^{††}	1.291,9	66,3	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
48 ^{††}	838,8	66,5	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
72 ^{††}	1.117,9	75,4	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
82 ^{††}	811,7	73,0	Nordiazepam, oxazepam, temazepam
90 ^{††}	> 3.000	46,0	Lorazepam
93 ^{††}	340,6	29,6	Lorazepam
94 ^{††}	1.124,9	60,6	Lorazepam
96 ^{††}	697,6	57,5	Lorazepam
97 ^{††}	815,2	68,0	Lorazepam

^{††}Stærk reaktivitet med diazepam, lorazepam-glucuronid, oxazepam-glucuronid og temazepam-glucuronid bidrog til de positive resultater, der blev opnået med ARK HS Benzodiazepine II-assayet.

12 Referencer

1. Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology. 5. udgave, Norwalk, Conn: Appleton & Lange, 1992.
2. Julien RM. A primer of drug action. 6. udgave, New York, NY: W.H. Freeman & Co; 1992.
3. Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics. 8. udgave, New York, NY: Pergamon Press, 1990.
4. Adams EH. Prevalence of prescription drug abuse: Data from the National Institute on Drug Abuse. NY State J Med 199; 91 (suppl 11): 32s-36s.
5. Department of Health and Human Services (DHHS), Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs. Federal Register/bind 69, nr. 71/tirsdag d. 13. april 2004 (ikrafttrædelsesdato: 1. november 2004)/bemærkninger.
6. Gonzales, E. et al. 2013. Stability of pain-related medications, metabolites, and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* **416**:80-85.

13 Varemærker

ARKTM er et varemærke tilhørende ARK Diagnostics, Inc.

Andre mærke- eller produktnavne er varemærker tilhørende deres respektive indehavere.



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Revideret i januar 2024
1600-1026-00DA rev. 05