

Dimension Vista® System

Flex® reagent cartridge

BENZ

See shaded sections: Updated information from 2019-05 version.

Issue Date 2019-10-29

Urine Benzodiazepines Screen

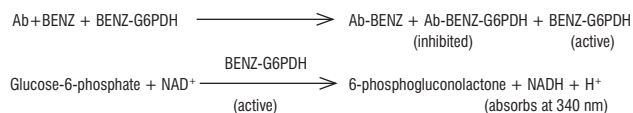
Intended Use: The BENZ method is an *in vitro* diagnostic test for the qualitative and semi-quantitative determination of benzodiazepines in human urine on the Dimension Vista® System. Measurements obtained with the BENZ method are used in the diagnosis and treatment of benzodiazepines use or overdose.

The BENZ method provides only a preliminary analytical test result. A more specific alternate chemical method must be used in order to obtain a confirmed analytical result. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) is the preferred confirmatory method.^{1,2} Other chemical confirmation methods are available. Clinical consideration and professional judgment should be applied to any drug of abuse test result, particularly when preliminary positive results are used.

Summary: Benzodiazepines are sedative-hypnotic drugs that are structurally similar and include widely used drugs such as chlordiazepoxide, diazepam, and oxazepam. The different benzodiazepines are absorbed at different rates, and the timing of their psychoactive effects varies with the absorption rate. Benzodiazepines are usually taken orally and are metabolized in the liver. Some benzodiazepine metabolites are pharmacologically active.¹ Benzodiazepines potentiate the effect of other central nervous system depressants, such as ethyl alcohol.¹

Principles of Procedure: Syva® Emit® II Plus¹ reagents are contained in the BENZ Flex® reagent cartridge. The BENZ cartridge is used on the Dimension Vista® System to provide an automated application of this assay. It is based on the competition for antibody binding sites between drug in the sample and drug labeled with the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH).

Matched lots of polyclonal antibody reactive to lorazepam and lorazepam labeled with glucose-6-phosphate dehydrogenase are used in this Syva® Emit® II Plus methodology. The reaction sequence is as shown:



Where: Ab = antibody reactive to diazepam
BENZ = benzodiazepines
BENZ-G6PDH = diazepam-glucose-6-phosphate dehydrogenase conjugate

The concentration of drug in the sample determines the amount of BENZ-glucose-6-phosphate dehydrogenase (BENZ-G6PDH) conjugate that is bound to the antibody. The unbound conjugate catalyzes the oxidation of glucose-6-phosphate, with the simultaneous reduction of NAD⁺ to NADH, more rapidly than does the bound conjugate. The rate of increasing absorbance at 340 nm due to the increase in NADH is related to the concentration of drug in the sample.

Reagents

Wells ^a	Form	Ingredient	Concentration ^b	Source
1–6	Liquid	Diazepam enzyme conjugates, ^b bovine serum albumin	c, d	
7–12	Liquid	Antibody ^b reactive to diazepam, bovine serum albumin, NAD ⁺ , G6P	c, d	Sheep

- Wells are numbered consecutively from the wide end of the cartridge.
- Antibody and conjugate are a matched pair.
- Antibody titer and conjugate activity may vary from lot to lot.
- Contain buffers, stabilizers and preservatives.

Risk and Safety:



H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Warning!

May cause an allergic skin reaction.

Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. Contaminated work clothing should not be allowed out of the workplace. IF ON SKIN: Wash with plenty of soap and water. If skin irritation or rash occurs: Get medical advice/attention. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations.

Contains: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Safety data sheets (MSDS/SDS) available on siemens.com/healthcare

Precautions: Used cuvettes contain human body fluids; handle with appropriate care to avoid skin contact or ingestion.

For *in vitro* diagnostic use.

Reagent Preparation: All reagents are liquid and ready to use.

Store at: 2–8 °C

Expiration: Refer to carton for expiration date of individual unopened reagent cartridges. Sealed wells on the instrument are stable for 30 days.

Open Well Stability: 2 days for wells 1–12

Specimen Collection and Handling:^{1,2,3,4} Normal procedures for collecting urine may be used for specimens to be analyzed with the BENZ Flex® reagent cartridge.

- Urine specimens should be collected in clean, unbreakable, and leak proof containers. Freshly voided urine specimens should be used. If not analyzed immediately, specimens should be stored refrigerated for less than 24 hours. Specimens should be frozen if storage longer than 24 hours is required.
- Fresh urine specimens do not require any special pretreatment.
- Specimens may be encountered that display turbidity. It is recommended that such specimens be centrifuged before analysis.
- No additives or preservatives are required.
- Boric acid should not be used as a preservative.
- Specimens should be within the pH range of 5–8. Specimens with a pH outside this range should be adjusted to this range by the addition of 1N HCl or 1N NaOH before analysis.
- Specimens should be at a temperature of 20–25 °C (68–77 °F) before analysis.
- Adulteration of the urine specimen may cause erroneous results. If adulteration is suspected, obtain a fresh specimen.
- Human urine specimens should be handled and treated as if they are potentially infectious.

Procedure

Materials Provided

BENZ Flex® reagent cartridge, Cat. No. K5097

Materials Required But Not Provided

UDAT CAL, Cat. No. KC510
Quality Control Materials

Test Steps

Sampling, reagent delivery, mixing, and processing are automatically performed by the Dimension Vista® System. For details of this processing, refer to your Dimension Vista® Operator's Guide.

Note

Sample cups must be filled consistently with 1.0 mL of sample, control, or calibrator using an automatic pipette. Plastic transfer pipettes should not be used. This helps maintain a constant cup surface to sample volume ratio and minimizes drug loss from the sample due to adherence of drugs to the cup surface.

Test Conditions

Sample Volume (delivered to the cuvette)	4 µL
Reagent 1 (Antibody, NAD, G6P) Volume	98 µL
Reagent 2 (Enzyme Conjugate) Volume	42 µL
Temperature	37.0 °C
Reaction Time	5.3 minutes
Wavelength	340 and 600 nm
Type of Measurement	Rate

Calibration

Cutoff Concentration	200 ng/mL
Calibration Material	0 ng/mL lorazepam Drugs of Abuse Calibrator (UDAT CAL) Level A 100 ng/mL lorazepam level prepared automatically using Drugs of Abuse Calibrator (UDAT CAL) Levels A and B 200 ng/mL lorazepam level prepared automatically using Drugs of Abuse Calibrator (UDAT CAL) Levels A and B 300 ng/mL lorazepam level prepared automatically using Drugs of Abuse Calibrator (UDAT CAL) Levels A and B 1000 ng/mL lorazepam Drugs of Abuse Calibrator (UDAT CAL) Level B
Typical Calibration Levels	0, 100, 200, 300, and 1000 ng/mL Validate the calibration by assaying a positive and negative control.
Calibration range	0–1000 ng/mL
Calibration Scheme	5 levels n=5
Calibration Frequency	Every 30 days for any one lot Calibration interval may be extended based on acceptable verification of calibration

A new calibration is required:

- For each new lot of Flex® reagent cartridges
- After major maintenance or service, if indicated by quality control results
- As indicated in laboratory quality control procedures
- When required by government regulations

Quality Control

At least once each day of use, analyze a positive and a negative control relative to the cutoff concentration using a suitable urine based control material. Follow your laboratory internal QC procedures if the results obtained are outside acceptable limits.

Users should follow the appropriate federal, state, or local guidelines concerning the assaying of quality controls.

Results:

Results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.

Qualitative Mode: The results from a BENZ analysis can be reported qualitatively as **negative or positive** relative to the cutoff for BENZ. **Positive** results are only preliminary and suggest that the sample is likely to contain benzodiazepines. **Negative** results indicate that either the sample does not contain benzodiazepines or that benzodiazepines are present in concentrations below the cutoff level.

Semi-quantitative Mode: Results of a BENZ analysis can be reported semi-quantitatively with a numerical unit concentration (ng/mL) result followed by a **negative or positive** designation. The concentration result in ng/mL represents approximate cumulative concentration of drugs detected by the BENZ analysis. The semi-quantitation numerical result may be used for quality control, calibration or for instrument troubleshooting. Semi-quantitative results in ng/mL are equivalent to drug concentration only when the sample is a standard containing pure lormetazepam. BENZ results greater than or equal to the cutoff concentration should be reported as positive. BENZ results below the cutoff concentration should be reported as negative. Results below the cutoff concentration indicate that either no benzodiazepines are present in the sample or benzodiazepines are present at concentrations below the cutoff level.

Analytical Measurement Range (AMR): 30–900 ng/mL

This is the range of analyte values that can be measured directly from the specimen without any dilution or pretreatment that is not part of the usual analytical process and is equivalent to the assay range.

Autodilution (AD): This feature is only available for samples tested in the semi-quantitative mode. The autodilute sample volume is 12 µL (dilution factor = 5). Refer to your Dimension Vista® Operator's Guide.

Limitations of Procedure

The instrument reporting system contains flags and comments to provide the user with information regarding instrument processing errors, instrument status information and potential errors in BENZ results. Refer to your Dimension Vista® Operator's Guide for the meaning of report flags and comments. Any report containing flags and/or comments should be addressed according to your laboratory's procedure manual and not reported.

- A positive result suggests the likely presence of benzodiazepines but does not indicate or measure intoxication.
- The presence of benzodiazepines in urine is only an indication of recent exposure to or use of benzodiazepines.
- The psychological and physiological effects of benzodiazepines do not necessarily correlate with urinary concentration.
- A positive BENZ result suggests the likely presence of drug and its metabolites. The BENZ method cannot fully quantitate the concentration of individual components.
- Interpretation of results must take into account that urine concentrations vary extensively with fluid intake, and other biological variables.
- There is a possibility that other substances and/or factors not listed above may interfere with the test and cause false results, e.g., technical or procedural errors.
- NEGATIVE results for specimens with concentrations below the assay range may be accompanied by an "assay range" or by a "below assay range" message. These results should be reported as NEGATIVE.
- POSITIVE results for specimens with concentrations above the assay range may be accompanied by an "assay range" or by an "above assay range" message. These results should be reported as POSITIVE.

Maximum Observed Repeatability

The expected maximum observed standard deviations for repeatability (within-run precision) using n=5 replicates at the following lormetazepam concentrations are:

Concentration	SD
200 ng/mL lormetazepam	46 ng/mL

A system malfunction may exist if the acceptable SD maximum is exceeded.

Specific Performance Characteristics

The following data represent typical performance for the Dimension Vista® System.

Precision^{5,a}

Material ^f	Mean ng/mL	Repeatability		Within-Lab	
		SD ng/mL	CV %	SD ng/mL	CV %
Level 1 (150 ng/mL)	150	12.6	8	16.3	11
Cutoff Level (200 ng/mL)	225	10.9	5	16.8	7
Level 2 (250 ng/mL)	267	14.8	6	20.0	7

e. CLSI/NCCLS EP5-A2 was used. During each day of testing, two separate runs, with two test samples, for each test material, were analyzed for 20 days.

f. Syva® Emit® Calibrators and in house controls.

Summary of Clinical Results

One hundred native urine specimens were tested with the BENZ Flex® cartridge on the Dimension Vista® System (cutoff=200 ng/mL) and with the BENZ Flex® cartridge on the Dimension® clinical chemistry system (cutoff=200 ng/mL). All positive specimens were also analyzed by GC/MS.

BENZ Flex® Reagent Cartridge on Dimension® system (cutoff 200 ng/mL)

BENZ Flex® Reagent Cartridge on Dimension Vista® System (cutoff 200 ng/mL)

	+	-
+	55	0
-	0	45

GC/MS (cutoff 200 ng/mL)

BENZ Flex® Reagent Cartridge on Dimension Vista® System (cutoff 200 ng/mL)

	+	-
+	56	12*
-	0	16

*Discrepant (ng/mL):

GC/MS	Compound	Dimension Vista® System
117	Nordiazepam	243
130	Nordiazepam	296
137	Oxazepam	316
135	Nordiazepam	317
148	Oxazepam	424
145	Nordiazepam	368
156	Nordiazepam	463
165	Nordiazepam	539
174	Nordiazepam	581
97	Oxazepam	>900
188	Nordiazepam	742
*	*190 ng/mL oxazepam	>900
	*162 ng/mL desmethyldiazepam	
	*88 ng/mL temazepam	

Specificity⁶

Non Interfering Substances

Each of the following compounds when added to urine containing lormetazepam at +/- 25% concentration of the cutoff do not yield a false response relative to the 200 ng/mL cutoff:

Compound	Concentration
Acetone	1.0 g/dL
Ascorbic Acid	1.5 g/dL
Bilirubin	2.0 mg/dL
Creatinine	0.5 g/dL
Ethanol	1.0 g/dL
Gamma Globulin	0.5 g/dL
Glucose	2.0 g/dL
Hemoglobin	115 mg/dL
Human Serum Albumin	0.5 g/dL
Oxalic Acid	0.1 g/dL
Riboflavin	7.5 mg/dL
Sodium Chloride	6.0 g/dL
Urea	6.0 g/dL

‡ Each of the following compounds was added to drug free urine and gave negative BENZ results at the concentration listed for the 200 ng/mL cutoff.

Compound	Concentration
Acetaminophen	1000 µg/mL
α-Acetyl-N,N-dinormethadol (dinor LAAM)	25 µg/mL
l-α-Acetylmethadol (LAAM)	25 µg/mL
N-Acetylprocainamide (NAPA)	400 µg/mL
Acetylsalicylic Acid	1000 µg/mL
Amitriptyline	1000 µg/mL
d-Amphetamine	1000 µg/mL
Benzoylcegonine	1000 µg/mL
Buprenorphine	100 µg/mL
Caffeine	1000 µg/mL
Cimetidine	1000 µg/mL
Clomipramine	2.5 µg/mL
Clonidine	1000 µg/mL
Codeine	500 µg/mL
Cotinine	100 µg/mL
Cyclobenzaprine	28 µg/mL
Desipramine	800 µg/mL
Diphenhydramine	1000 µg/mL
Doxepin	10 µg/mL
2-Ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine (EDDP)	1000 µg/mL
Fluoxetine	500 µg/mL
Glutethimide	500 µg/mL
Ibuprofen	1000 µg/mL
Ketamine	100 µg/mL
Ketorolac Tromethamine	1000 µg/mL
LSD	10 ng/mL
Meperidine	1000 µg/mL
d-Methamphetamine	2 µg/mL
Methaqualone	1500 µg/mL
Morphine	1000 µg/mL
Naproxen	1000 µg/mL
Nortriptyline	750 µg/mL
Phencyclidine	1000 µg/mL
Phenytoin	1000 µg/mL
Promethazine	1000 µg/mL
Propoxyphene	1000 µg/mL
Ranitidine	900 µg/mL
Scopolamine	500 µg/mL

Secobarbital	1000 µg/mL
11-nor- Δ^8 -THC-9-COOH	0.2 µg/mL
Thioridazine	100 µg/mL
Tramadol	100 µg/mL
Tyramine	100 µg/mL
Zidovudine (AZT)	2 mg/mL
Zolpidem	100 µg/mL

Cross-reactivity ‡

The table below gives the compounds this assay is designed to detect and the levels at which the compounds have been found to give a response approximately equivalent to that of the 200 ng/mL lorazepam cutoff. Each concentration represents the reactivity level for the stated compound when it is added to a negative urine specimen. If a sample contains more than one compound detected by the assay, lower concentrations than those listed below may combine to produce a rate approximately equivalent to or greater than that of the cutoff calibrator.

Compound	Concentration (ng/mL)
Alprazolam	65
7-aminoclonazepam	5300
7-aminoflunitrazepam	930
Bromazepam	630
Chlordiazepoxide	3300
Clobazam	260
Clonazepam	210
Clorazepate	g
Clotiazepam	380
Demoxepam	1600
<i>N</i> -Desalkylflurazepam	130
<i>N</i> -Desmethyldiazepam	110
Diazepam	70
Estazolam	90
Flunitrazepam	140
Flurazepam	190
Halazepam	110
α -Hydroxyalprazolam	100
α -Hydroxyalprazolam Glucuronide	110 ^h
1- <i>N</i> -Hydroxyethylflurazepam	150
α -Hydroxytriazolam	130
Ketazolam	100
Lorazepam	600
Lorazepam glucuronide	>20000 ^h
Medazepam	150
Midazolam	130
Nitrazepam	78
Norchlordiazepoxide	4500
Oxazepam	250
Oxazepam glucuronide	>30000 ^h
Prazepam	90
Temazepam	140
Temazepam Glucuronide	>20000 ^h
Tetrazepam	70
Triazolam	130

- g. Clorazepate degrades rapidly in stomach acid to nordiazepam. Nordiazepam hydroxylates to oxazepam.
h. Glucuronide metabolite of α -Hydroxyalprazolam cross-reacts with this assay. Other glucuronide metabolites such as Lorazepam, Oxazepam, and Temazepam cross react to a limited extent. The cross-reactivity of other glucuronide metabolites with this assay is not known.

Analytical Sensitivity

The sensitivity of the BENZ method is 30 ng/mL for the 200 ng/mL cutoff and it represents the lowest concentration of BENZ that can be distinguished from zero. Sensitivity is defined as the concentration at two standard deviations above 0 ng/mL using Drugs of Abuse Calibrator Level A (n=20).

‡ The Dimension Vista® BENZ method (REF K5097) and the Dimension® BENZ (REF DF97A) method utilize the same reagents under equivalent reaction conditions. Interfering substances and Cross-reactivity were tested using Dimension® BENZ (REF DF97A) and the results are representative of both methods.

Symbols Key: See Adjacent Panel.

Bibliography: See Adjacent Panel.

Dimension Vista®, Dimension®, Flex®, Emit® and Syva® are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
All rights reserved.

Dimension Vista® System

Flex® reagent cartridge

BENZ

Siehe schraffierte Abschnitte: Aktualisierte Informationen gegenüber der Version 2019-05.

Ausgabedatum 2019-10-29

Screening auf Benzodiazepine in Urin

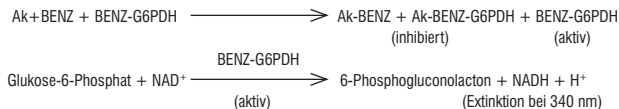
Verwendungszweck: Die BENZ-Methode ist ein *in-vitro*-Diagnostikum für die qualitative und semiquantitative Bestimmung von Benzodiazepinen in Humanurin auf dem System Dimension Vista®. Die mit der BENZ-Methode erhaltenen Ergebnisse werden zur Diagnose und Behandlung bei Benzodiazepin-Missbrauch oder -Überdosierung verwendet.

Die BENZ-Methode liefert nur ein vorläufiges Analyseergebnis. Um das Analyseergebnis zu bestätigen, muss ein spezifischeres, alternatives chemisches Verfahren eingesetzt werden. Hierzu ist bevorzugt die Gaschromatographie/Massenspektrometrie (GC/MS) heranzuziehen.^{1,2} Es stehen aber auch andere chemische Bestätigungsverfahren zur Verfügung. Bei der Auswertung aller Tests auf vorliegenden Substanzabusus muss stets das geschulte klinische Urteil und die ärztliche Erfahrung den Ausschlag geben, insbesondere wenn das vorliegende vorläufige Testergebnis positiv ist.

Zusammenfassung: Benzodiazepine sind ähnlich strukturierte Substanzen mit sedativ-hypnotischer Wirkung, zu denen häufig verwendete Arzneimittel wie Chlordiazepoxid, Diazepam und Oxazepam gehören. Die verschiedenen Benzodiazepine werden unterschiedlich schnell absorbiert. Das Eintreten der psychoaktiven Wirkung variiert abhängig von der Absorptionsrate. Benzodiazepine werden in der Regel oral eingenommen und in der Leber metabolisiert. Einige Benzodiazepin-Metabolite sind pharmakologisch aktiv.¹ Benzodiazepine verstärken die Wirkung anderer Substanzen, die sich dämpfend auf das zentrale Nervensystem auswirken, z. B. Ethylalkohol.¹

Grundlagen des Verfahrens: Die BENZ Flex®-Reagenzkassette enthält Syva® Emit® II Plus¹ Reagenzien. Die BENZ-Kassette wird auf dem Dimension Vista® System für eine automatische Anwendung dieses Tests verwendet. Der Test beruht auf der Konkurrenz um Antikörper-Bindungsstellen zwischen dem Wirkstoff in der Probe und mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH) markiertem Wirkstoff.

Abgestimmte Chargen polyklonaler Antikörper gegen Lormetazepam und mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase markiertes Lormetazepam werden bei dieser Syva® Emit® II Plus Methode eingesetzt. Die Reaktion läuft folgendermaßen ab:



wobei: Ak = Antikörper gegen Diazepam
 BENZ = Benzodiazepine
 BENZ-G6PDH = Diazepam-Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Konjugat

Die Wirkstoffkonzentration in der Probe bestimmt die Menge des BENZ-Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Konjugats (BENZ-G6PDH), das an die Antikörper bindet. Das ungebundene Konjugat katalysiert eine Oxidation des Glukose-6-Phosphats, wobei eine gleichzeitige Reduktion von NAD⁺ zu NADH stattfindet, die schneller als beim gebundenen Konjugat abläuft. Die zunehmende Extinktionsänderung bei 340 nm durch den Anstieg an NADH wird zur Wirkstoffkonzentration in der Probe in Relation gesetzt.

Reagenzien

Zellen ^a	Form	Bestandteil	Konzentration ^b	Quelle
1–6	Flüssig	Diazepam-Enzymkonjugate, ^b Rinderserumalbumin	^{c,d}	
7–12	Flüssig	Antikörper ^b gegen Diazepam, Rinderserumalbumin, NAD ⁺ , G6P	^{c,d}	Schaf

- Die Zellen sind vom breiten Ende der Kassette aus durchgehend nummeriert.
- Antikörper und Konjugat sind aufeinander abgestimmt.
- Der Antikörpertiter und die Konjugataktivität können von Charge zu Charge variieren.
- Enthält Puffer, Stabilisatoren und Konservierungsmittel.

Gefahrenhinweise und Sicherheitssätze:

H317
 P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Warnung!

Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. Kontaminierte Arbeitskleidung nicht außerhalb des Arbeitsplatzes tragen. BEI KONTAKT MIT DER HAUT: Mit viel Wasser und Seife waschen. Bei Hautreizung oder -ausschlag: Ärztlichen Rat einholen/ärztliche Hilfe hinzuziehen. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Enthält: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) verfügbar auf siemens.com/healthcare

Vorsichtsmaßnahmen: Gebrauchte Küvetten enthalten menschliche Körperflüssigkeiten; behandeln Sie die Küvetten mit der entsprechenden Vorsicht; vermeiden Sie Hautkontakt oder Verschlucken.

Nur zur *in-vitro*-diagnostischen Anwendung.

Reagenz Vorbereitung: Alle Reagenzien sind flüssig und gebrauchsfertig.

Lagerung bei: 2–8 °C

Verfallzeit: Verfalldatum einzelner ungeöffneter Reagenzkassetten siehe Umverpackung. Versiegelte Zellen sind im Gerät 30 Tage lang stabil.

Stabilität geöffneter Zellen: 2 Tage für Zellen 1–12

Probengewinnung und Probenvorbereitung:^{1,2,3,4} Für die mit der BENZ Flex®-Reagenzkassette zu analysierenden Proben können normale Verfahren zur Uringewinnung angewendet werden.

- Urinproben müssen in sauberen, unzerbrechlichen und dichten Behältern gesammelt werden. Es sind frisch gewonnene Proben zu verwenden. Wenn die Proben nicht sofort analysiert werden, können sie maximal 24 Stunden im Kühlschrank gelagert werden. Wenn eine Lagerung von über 24 Stunden erforderlich ist, müssen die Proben eingefroren werden.
- Frische Urinproben müssen nicht vorbehandelt werden.
- Manche Proben weisen eine Trübung auf. Es wird empfohlen, solche Proben vor der Analyse zu zentrifugieren.
- Zusatzstoffe oder Konservierungsmittel sind nicht erforderlich.
- Borsäure darf nicht als Konservierungsmittel verwendet werden.
- Die Proben müssen in einem pH-Bereich von 5–8 liegen. Proben, deren pH-Wert außerhalb dieses Bereichs liegt, müssen vor der Analyse durch Hinzufügen von 1N HCl bzw. 1N NaOH entsprechend kompensiert werden.
- Die Proben müssen vor der Analyse Raumtemperatur (20–25 °C) (68–77 °F) haben.
- Eine Verfälschung der Urinprobe kann zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Wenn der Verdacht auf eine Verfälschung besteht, ist eine neue Probe zu gewinnen.
- Humanurin-Proben sollten als potentiell infektiöses Material behandelt werden.

Testverfahren

Inhalt der Handelspackung

BENZ Flex®-Reagenzkassette, Kat.-Nr. K5097

Zusätzlich benötigte Materialien

UDAT CAL, Kat.-Nr. KC510
 Qualitätskontrollmaterialien

Testschritte

Probennahme, Reagenzzugabe, Mischen und Bearbeitung werden vom Dimension Vista® System automatisch durchgeführt. Genaue Informationen zu diesen Vorgängen entnehmen Sie bitte dem Dimension Vista® Bedienungshandbuch.

Hinweis

Probenbehälter müssen stets mithilfe einer automatischen Pipette mit 1.0 ml Probenflüssigkeit, Kontrolle oder Kalibrator befüllt werden. Transferpipetten aus Kunststoff dürfen nicht verwendet werden. Dadurch wird ein konstantes Verhältnis zwischen Behälteroberfläche und Probenvolumen erzielt sowie der Verlust von Wirkstoff aus der Probe durch Adhäsion an der Behälteroberfläche minimiert.

Testbedingungen

Probenvolumen (pipettiert in Küvette)	4 µl
Volumen Reagenz 1 (Antikörper, NAD, G6P)	98 µl
Volumen Reagenz 2 (Enzymkonjugat)	42 µl
Temperatur	37.0 °C
Reaktionszeit	5.3 Minuten
Wellenlänge	340 und 600 nm
Messverfahren	Kinetik

Kalibration

Cutoff-Konzentration	200 ng/ml
Kalibrationsmaterial	0 ng/ml Lormetazepam, Kalibrator für Drogen (UDAT CAL), Level A 100 ng/ml Lormetazepam, Level wird automatisch mithilfe von Level A und B des Kalibrators für Drogen (UDAT CAL) hergestellt 200 ng/ml Lormetazepam, Level wird automatisch mithilfe von Level A und B des Kalibrators für Drogen (UDAT CAL) hergestellt 300 ng/ml Lormetazepam, Level wird automatisch mithilfe von Level A und B des Kalibrators für Drogen (UDAT CAL) hergestellt 1000 ng/ml Lormetazepam, Kalibrator für Drogen (UDAT CAL), Level B
Typische Kalibrations-Level	0, 100, 200, 300 und 1000 ng/ml Validieren Sie die Kalibration durch die Analyse einer positiven und einer negativen Kontrolle.
Kalibrationsbereich	0–1000 ng/ml
Kalibrationschema	5 Level, n=5
Kalibrationshäufigkeit	Alle 30 Tage für jede Charge Basierend auf der Überprüfung einer akzeptierten Kalibration kann das Kalibrationsintervall ausgedehnt werden.

Eine neue Kalibration ist erforderlich:

- Für jede neue Charge von Flex®-Reagenzkassetten
- Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, nach Maßgabe der Kontrollergebnisse
- Nach Maßgabe der Qualitätskontrollverfahren des Labors
- Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften

Qualitätskontrolle

Analysieren Sie mindestens einmal im täglichen Gebrauch je eine relativ zum Cutoff-Wert positive bzw. negative Kontrolle unter Verwendung eines geeigneten urinbasierten Kontrollmaterials. Wenn die ermittelten Ergebnisse außerhalb des akzeptablen Bereichs liegen, befolgen Sie die laborinternen QC-Bestimmungen.

Anwender sollten die geltenden nationalen, internationalen und regionalen Bestimmungen hinsichtlich der Analyse externer Qualitätskontrollen beachten.

Ergebnisse:

Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

Qualitativer Modus: Die Ergebnisse aus einer BENZ-Analyse können qualitativ als **negativ oder positiv** relativ zum Cutoff-Wert für BENZ angegeben werden. **Positive** Ergebnisse sollten als vorläufig betrachtet werden und weisen lediglich darauf hin, dass die Probe wahrscheinlich Benzodiazepine enthält. **Negative** Ergebnisse bedeuten, dass die betreffende Probe entweder keine Benzodiazepine enthält oder dass Benzodiazepine in Konzentrationen enthalten sind, die unter dem Cutoff-Wert liegen.

Semiquantitativer Modus: Ergebnisse einer BENZ-Analyse können semiquantitativ mit einer Konzentrationsangabe in ng/ml und der Angabe **negativ oder positiv** weitergegeben werden. Das Konzentrationsergebnis in ng/ml stellt die ungefähre Gesamtkonzentration der Wirkstoffe dar, die mit der BENZ-Analyse ermittelt werden können. Das numerische, semiquantitative Ergebnis kann zur Qualitätskontrolle, zur Kalibration oder für die Fehleranalyse am Gerät verwendet werden. Semiquantitative Ergebnisse in ng/ml geben nur dann genau die Wirkstoffkonzentration wieder, wenn es sich bei der Probe um einen Standard mit reinem Lormetazepam handelt. BENZ-Ergebnisse, die größer oder gleich der Cutoff-Konzentration sind, sollten als positiv angegeben werden. BENZ-Ergebnisse, die unter der Cutoff-Konzentration liegen, sollten als negativ angegeben werden. Ergebnisse unter der Cutoff-Konzentration bedeuten, dass die betreffende Probe entweder keine Benzodiazepine enthält oder dass Benzodiazepine in Konzentrationen enthalten sind, die unter dem Cutoff-Wert liegen.

Analytischer Messbereich (AMR): 30–900 ng/ml

Dies ist der Bereich von Analytwerten, die in der Probe direkt ermittelt werden können, ohne dass eine Verdünnung oder eine Vorbehandlung erfolgen muss, die nicht Teil des gewöhnlichen Analysevorgangs ist. Dieser Bereich entspricht dem Nachweisbereich.

Automatische Verdünnung (AD): Diese Funktion ist nur dann verfügbar, wenn die Probe im semiquantitativen Modus analysiert wird. Das automatische Probenverdünnungsvolumen (AD-Probenvolumen) beträgt 12 µl (Verdünnungsfaktor = 5). Siehe Dimension Vista® Bedienungshandbuch.

Grenzen des Verfahrens

Das integrierte Meldesystem des Geräts verfügt über Markierungen und Kommentare, die Informationen zu Verarbeitungsfehlern des Geräts, Gerätestatusinformationen und Informationen zu möglichen Fehlern bei BENZ-Ergebnissen enthalten. Näheres zur Bedeutung der Markierungen und Kommentare entnehmen Sie bitte dem Dimension Vista® Bedienungshandbuch. Berichte, die Markierungen und/oder Kommentare enthalten, sollten gemäß den Verfahrensanweisungen Ihres Labors behandelt und nicht weitergegeben werden.

- Ein positives Ergebnis zeigt an, dass die Probe wahrscheinlich Benzodiazepine enthält, erlaubt jedoch keine Aussage über Vorhandensein oder Grad einer Intoxikation.
- Das Vorhandensein von Benzodiazepinen im Urin weist nur darauf hin, dass vor kurzem eine Exposition mit oder Einnahme von Benzodiazepinen stattgefunden hat.
- Die psychologischen und physiologischen Wirkungen von Benzodiazepinen korrelieren nicht notwendigerweise mit der Konzentration im Urin.
- Ein positives BENZ-Ergebnis zeigt an, dass die Probe wahrscheinlich den Wirkstoff oder seine Metaboliten enthält. Mit der BENZ-Methode kann die Konzentration einzelner Substanzen nicht vollständig quantifiziert werden.
- Bei der Interpretation der Ergebnisse muss in Betracht gezogen werden, dass die Urinkonzentrationen durch Flüssigkeitsaufnahme und andere biologische Variablen stark variieren.
- Es ist möglich, dass oben nicht aufgeführte Substanzen und/oder Faktoren (z. B. technische Fehler oder Verfahrensfehler) den Test beeinflussen und zu falschen Ergebnissen führen.
- NEGATIVE Ergebnisse für Proben mit Konzentrationen unterhalb des Messbereichs können mit einer Meldung „Messbereich“ oder „Unterhalb des Messbereichs“ ausgegeben werden. Diese Ergebnisse sollten als NEGATIV weitergegeben werden.
- POSITIVE Ergebnisse für Proben mit Konzentrationen oberhalb des Messbereichs können mit einer Meldung „Messbereich“ oder „Über Messbereich“ ausgegeben werden. Diese Ergebnisse sollten als POSITIV weitergegeben werden.

Maximal beobachtete Reproduzierbarkeit

Die erwarteten Werte für die maximal beobachteten Standardabweichungen für die Reproduzierbarkeit (Präzision in der Serie) mit n=5 Replikaten bei den folgenden Lormetazepam-Konzentrationen betragen:

Konzentration	Standardabweichung
200 ng/ml Lormetazepam	46 ng/ml

Wenn die maximal akzeptable Standardabweichung überschritten wird, kann eine Systemfehlfunktion vorliegen.

Spezifische Leistungscharakteristika

Die folgenden Daten stellen eine Normalfunktion des Systems Dimension Vista® dar.

Material ¹	Präzision ^{5*}				
	Reproduzierbarkeit			Intra-Labor	
	Mittelwert ng/ml	Standardabweichung ng/ml	VK %	Standardabweichung ng/ml	VK %
Level 1 (150 ng/ml)	150	12,6	8	16,3	11
Cutoff-Level (200 ng/ml)	225	10,9	5	16,8	7
Level 2 (250 ng/ml)	267	14,8	6	20,0	7

e. CLSI/NCCLS EP5-A2 wurde angewandt. Es wurden 20 Tage lang jeden Tag zwei separate Durchläufe mit zwei Proben für jedes Probenmaterial analysiert.

f. Syva® Emit® Kalibratoren und hauseigene Kontrollen.

Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse

100 native Urinproben wurden mit der BENZ Flex®-Kassette auf dem System Dimension Vista® (Cutoff-Wert=200 ng/ml) und mit der BENZ Flex®-Kassette auf dem klinisch-chemischen Analysesystem Dimension® (Cutoff-Wert=200 ng/ml) analysiert. Alle positiven Proben wurden außerdem per GC/MS analysiert.

BENZ Flex®-Reagenzkassette auf dem System Dimension® (Cutoff-Wert von 200 ng/ml)

	+	-
BENZ Flex®-Reagenzkassette auf dem System Dimension Vista® (Cutoff-Wert von 200 ng/ml)	55	0
	0	45

GC/MS (Cutoff-Wert von 200 ng/ml)

	+	-
BENZ Flex®-Reagenzkassette auf dem System Dimension Vista® (Cutoff-Wert von 200 ng/ml)	56	12*
	0	16

*Abweichungen (ng/ml):

GC/MS	Substanz	Dimension Vista® System
117	Nordiazepam	243
130	Nordiazepam	296
137	Oxazepam	316
135	Nordiazepam	317
148	Oxazepam	424
145	Nordiazepam	368
156	Nordiazepam	463
165	Nordiazepam	539
174	Nordiazepam	581
97	Oxazepam	>900
188	Nordiazepam	742
*	*190 ng/ml Oxazepam	>900
	*162 ng/ml Desmethyldiazepam	
	*88 ng/ml Temazepam	

Spezifität⁶

Nicht störende Substanzen

Die folgenden Substanzen ergeben bei Zugabe zu Urin mit Lormetazepam-Konzentrationen von +/- 25 % des Cutoff-Werts kein falsches Ergebnis relativ zum Cutoff-Wert von 200 ng/ml:

Substanz	Konzentration
Aceton	1,0 g/dl
Ascorbinsäure	1,5 g/dl
Bilirubin	2,0 mg/dl
Kreatinin	0,5 g/dl
Ethanol	1,0 g/dl
Gamma Globulin	0,5 g/dl
Glukose	2,0 g/dl
Hämoglobin	115 mg/dl
Humanserumalbumin	0,5 g/dl
Oxalsäure	0,1 g/dl
Riboflavin	7,5 mg/dl
Natriumchlorid	6,0 g/dl
Harnstoff	6,0 g/dl

‡ Die folgenden Substanzen ergaben bei Zugabe zu wirkstofffreiem Urin in den angegebenen Konzentrationen für den Cutoff-Wert von 200 ng/ml negative BENZ-Ergebnisse.

Substanz	Konzentration
Acetaminophen	1000 µg/ml
α-Acetyl-N,N-Dinor-Methadol (Dinor-LAAM)	25 µg/ml
I-α-Acetylmethadol (LAAM)	25 µg/ml
N-Acetylprocainamid (NAPA)	400 µg/ml
Acetylsalicylsäure	1000 µg/ml
Amitriptylin	1000 µg/ml
d-Amphetamin	1000 µg/ml
Benzoyllecgonin	1000 µg/ml
Buprenorphin	100 µg/ml
Koffein	1000 µg/ml
Cimetidin	1000 µg/ml
Clomipramin	2,5 µg/ml
Clonidin	1000 µg/ml
Kodein	500 µg/ml
Cotinin	100 µg/ml
Cyclobenzaprin	28 µg/ml
Desipramin	800 µg/ml
Diphenhydramin	1000 µg/ml
Doxepin	10 µg/ml
2-Ethyliden-1,5-Dimethyl-3,3-Diphenylpyrrolidin (EDDP)	1000 µg/ml
Fluoxetin	500 µg/ml
Glutethimid	500 µg/ml
Ibuprofen	1000 µg/ml
Ketamin	100 µg/ml
Ketorolac-Trometamin	1000 µg/ml
LSD	10 ng/ml
Meperidin	1000 µg/ml
d-Methamphetamin	2 µg/ml

Methaqualon	1500 µg/ml
Morphin	1000 µg/ml
Naproxen	1000 µg/ml
Nortriptylin	750 µg/ml
Phencyclidin	1000 µg/ml
Phenytol	1000 µg/ml
Promethazin	1000 µg/ml
Propoxyphen	1000 µg/ml
Ranitidin	900 µg/ml
Scopolamin	500 µg/ml
Secobarbital	1000 µg/ml
11-Nor- Δ^9 -THC-9-COOH	0.2 µg/ml
Thioridazin	100 µg/ml
Tramadol	100 µg/ml
Tyramin	100 µg/ml
Zidovudin (AZT)	2 mg/ml
Zolpidem	100 µg/ml

Kreuzreaktivität ‡

Die folgende Tabelle zeigt die Zielsubstanzen dieses Tests und die Konzentrationen, bei denen diese Substanzen ein Resultat ergeben, welches dem Cutoff-Wert von 200 ng/ml für Lormetazepam in etwa entspricht. Jede Konzentration stellt den Grad der Reaktivität für die genannte Substanz dar, wenn diese einer negativen Urinprobe beigemischt wird. Wenn eine Probe mehr als eine der Zielsubstanzen des Tests enthält, können geringere als die angegebenen Konzentrationen in ihrer Gesamtheit einen Wert ergeben, der ungefähr bei oder über dem Wert des Cutoff-Kalibrators liegt.

Substanz	Konzentration (ng/ml)
Alprazolam	65
7-Aminoclonazepam	5300
7-Aminoflunitrazepam	930
Bromazepam	630
Chlordiazepoxid	3300
Clobazam	260
Clonazepam	210
Clorazepat	^g
Clotiazepam	380
Demoxepam	1600
<i>N</i> -Desalkylflurazepam	130
<i>N</i> -Desmethyldiazepam	110
Diazepam	70
Estazolam	90
Flunitrazepam	140
Flurazepam	190
Halazepam	110
α -Hydroxyalprazolam	100
α -Hydroxyalprazolam-Glucuronid	110 ^h
1- <i>N</i> -Hydroxyethylflurazepam	150
α -Hydroxytriazolam	130
Ketazolam	100
Lorazepam	600
Lorazepam-Glucuronid	>20000 ^h
Medazepam	150
Midazolam	130
Nitrazepam	78
Norchlordiazepoxid	4500
Oxazepam	250
Oxazepam-Glucuronid	>30000 ^h
Prazepam	90
Temazepam	140
Temazepam-Glucuronid	>20000 ^h
Tetrazepam	70
Triazolam	130

g. Clorazepat wird in Magensäure schnell zu Nordiazepam abgebaut. Nordiazepam hydroxyliert zu Oxazepam.

h. Glucuronid-Metabolite von α -Hydroxyalprazolam gehen mit diesem Assay eine Kreuzreaktion ein. Andere Glucuronid-Metaboliten wie von Lorazepam, Oxazepam and Temazepam zeigen eine begrenzte Kreuzreaktion. Eine Kreuzreaktivität von anderen Glucuronid-Metaboliten mit diesem Test ist nicht bekannt.

Analytische Sensitivität

Die Sensitivität der BENZ-Methode beträgt für den Cutoff-Wert von 200 ng/ml 30 ng/ml und stellt die niedrigste Konzentration von BENZ dar, die von Null unterschieden werden kann. Sensitivität ist definiert als die Konzentration bei zwei Standardabweichungen über 0 ng/ml unter Verwendung des Kalibrators für Drogen Level A (n=20).

‡ Die Dimension Vista® BENZ-Methode (REF K5097) und die Dimension® BENZ-Methode (REF DF97A) setzen die gleichen Reagenzien unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen ein. Störsubstanzen und Kreuzreaktivität wurden mit der Dimension® BENZ-Methode (REF DF97A) analysiert; die Ergebnisse sind für beide Methoden repräsentativ.

Symbolschlüssel: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Literatur: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Dimension Vista®, Dimension®, Flex®, Emit® und Syva® sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Alle Rechte vorbehalten.

Voir les sections ombrées : Informations mises à jour à partir de la version 2019-05.

Date d'édition 2019-10-29

Dépistage des benzodiazépines dans l'urine

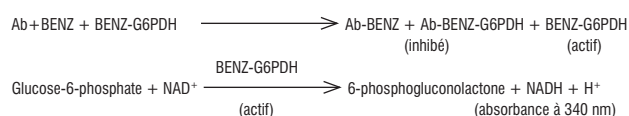
Utilisation : La méthode BENZ est un test diagnostique *in vitro* destiné à la détermination qualitative et semi-quantitative des benzodiazépines dans l'urine humaine sur le Système Dimension Vista®. Les mesures obtenues avec la méthode BENZ sont utilisées dans le diagnostic et le traitement d'une utilisation ou surdose de benzodiazépines.

La méthode BENZ fournit uniquement un résultat de test analytique préliminaire. Il faut employer une autre méthode chimique plus spécifique pour confirmer le résultat analytique. Le couplage CG-SM est la méthode préférée de confirmation.^{1,2} D'autres méthodes de confirmation chimique sont disponibles. Les aspects cliniques doivent être pris en considération et tous les résultats d'analyse de drogue doivent faire l'objet d'un avis professionnel, particulièrement lorsque les résultats préliminaires sont positifs.

Résumé : Les benzodiazépines, appartenant à la catégorie des sédatifs-hypnotiques, ont une structure identique et comprennent notamment le chlordiazépoxide, le diazépam et l'oxazépam. Les différentes benzodiazépines sont absorbées à des vitesses différentes et la durée de leur effet psychoactif varie selon la vitesse d'absorption. Les benzodiazépines sont généralement prises par voie orale et métabolisées dans le foie. Certains métabolites des benzodiazépines sont actifs sur le plan pharmacologique.¹ Les benzodiazépines potentialisent l'effet d'autres produits déprimeurs du système nerveux central, comme l'alcool éthylique.¹

Principe de la méthode : Les réactifs du coffret Syva® Emit® II Plus¹ sont contenus dans la cartouche de réactifs Flex® BENZ. La cartouche BENZ est utilisée sur le Système Dimension Vista® pour fournir une application automatisée de ce dosage. Celui-ci repose sur la compétition pour les sites de liaison des anticorps qui existe entre la drogue de l'échantillon et la drogue marquée avec l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (rG6PDH).

Des lots appariés d'anticorps polyclonaux dirigés contre le lormétazépam et le lormétazépam marqué par la glucose-6-phosphate déshydrogénase sont utilisés dans cette méthodologie Syva® Emit® II Plus. La séquence de réaction est la suivante :



où : Ab = anticorps réactif au diazépam
BENZ = benzodiazépines
BENZ-G6PDH = conjugué diazépam-glucose-6-phosphate déshydrogénase

La concentration de la drogue dans l'échantillon détermine la quantité de conjugué BENZ-glucose-6-phosphate déshydrogénase (BENZ-G6PDH) qui peut être liée à l'anticorps. Le conjugué qui n'est pas lié catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate, avec une réduction simultanée de NAD⁺ en NADH, plus rapidement que le conjugué lié. Le taux d'augmentation de l'absorbance à 340 nm suite à l'augmentation du NADH est lié à la concentration de la drogue dans l'échantillon.

Réactifs

Puits ^a	Forme	Composant	Concentration ^b	Origine
1 à 6	Liquide	Conjugués enzymatiques de diazépam ^b , albumine sérique bovine	c,d	
7 à 12	Liquide	Anticorps ^b réactif au diazépam, albumine sérique bovine, NAD ⁺ , G6P	c,d	Mouton

- Les puits sont numérotés dans l'ordre croissant en partant de l'extrémité large de la cartouche.
- L'anticorps et le conjugué sont appariés.
- Le titre de l'anticorps et l'activité du conjugué peuvent varier d'un lot à l'autre.
- Contient des tampons, des stabilisants et des conservateurs.

Risque et sécurité :

H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Avertissement

Peut provoquer une allergie cutanée.

Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. Les vêtements de travail contaminés ne devraient pas sortir du lieu de travail. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU: laver abondamment à l'eau et au savon. En cas d'irritation ou d'éruption cutanée: consulter un médecin. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

Contient : 5-chloro-2-méthyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-méthyl-3(2h)-isothiazolone.

Les fiches de sécurité sont disponibles sur siemens.com/healthcare

Précautions d'emploi : Les cuvettes utilisées contiennent des liquides d'origine humaine ; manipuler avec soin pour éviter un contact avec la peau ou une ingestion.

Pour usage diagnostique *in vitro*.

Préparation des réactifs : Tous les réactifs sont liquides et prêts à l'emploi.

Conservation : 2 à 8 °C

Péremption : Se reporter à la date de péremption de chaque cartouche de réactifs non ouverte. Les puits scellés sur l'instrument sont stables pendant 30 jours.

Stabilité des puits ouverts : 2 jours pour les puits 1 à 12

Prélèvement et manipulation des échantillons :^{1,2,3,4} Les procédés normaux de recueil des urines peuvent être utilisés pour les échantillons à analyser avec la cartouche de réactifs Flex® BENZ.

- Les échantillons d'urine doivent être recueillis dans des récipients propres, incassables et étanches. Les échantillons d'urine à utiliser doivent être des urines fraîches. S'ils ne sont pas analysés immédiatement, les échantillons doivent être conservés au réfrigérateur, mais pas au-delà de 24 heures. Les spécimens doivent être congelés si une conservation supérieure à 24 heures est requise.
- Les spécimens d'urine fraîche n'exigent pas de traitement préalable spécial.
- Certains échantillons peuvent présenter un trouble important. Il est recommandé de centrifuger ces échantillons avant analyse.
- Aucun additif ou conservateur n'est nécessaire.
- L'acide borique ne doit pas être utilisé comme conservateur.
- Les échantillons doivent avoir un pH compris entre 5 et 8. Ceux dont le pH se situe en dehors de cet intervalle doivent être ajustés dans ces limites, par addition de HCl 1N ou de NaOH 1N avant analyse.
- La température des échantillons doit être comprise entre 20 et 25 °C (68 et 77 °F) avant analyse.
- La dénaturation des échantillons urinaires peut entraîner des résultats erronés. En cas de suspicion de dénaturation, se procurer un échantillon frais.
- Manipuler et traiter les échantillons d'urine humaine comme s'ils étaient potentiellement infectieux.

Procédure

Matériel fourni

Cartouche de réactifs Flex® BENZ, n° de réf. K5097

Matériel requis mais non fourni

UDAT CAL, n° de réf. KC510
Matériels de contrôle qualité

Étapes du dosage

L'échantillonnage, la distribution des réactifs, le mélange et le traitement sont automatiquement réalisés par le Système Dimension Vista®. Pour les détails du traitement, voir le manuel opératoire du Système Dimension Vista®.

Remarque

Les godets échantillons doivent être uniformément remplis avec 1.0 ml d'échantillon, de contrôle ou de calibrateur à l'aide d'une pipette automatique. Les pipettes de transfert en plastique ne doivent pas être utilisées. Ceci permet de maintenir un rapport constant de la surface de godet/volume d'échantillon et de minimiser la perte de drogue de l'échantillon due à l'adhérence des drogues sur la surface du godet.

Conditions du dosage

Volume de l'échantillon (distribué dans la cuvette)	4 µl
Volume de réactif 1 (anticorps, NAD, G6P)	98 µl
Volume de réactif 2 (conjugué enzymatique)	42 µl
Température	37.0 °C
Temps de réaction	5.3 minutes
Longueurs d'onde	340 et 600 nm
Type de mesure	Cinétique

Calibration

Concentration seuil	200 ng/ml
Matériel de calibration	Calibrateur de drogues (UDAT CAL) Niveau A 0 ng/ml de lormétazépam Niveau de lormétazépam 100 ng/ml préparé en utilisant le calibrateur de drogues (UDAT CAL) Niveaux A et B Niveau de lormétazépam 200 ng/ml préparé en utilisant le calibrateur de drogues (UDAT CAL) Niveaux A et B Niveau de lormétazépam 300 ng/ml préparé en utilisant le calibrateur de drogues (UDAT CAL) Niveaux A et B Calibrateur de drogues (UDAT CAL) Niveau B 1000 ng/ml de lormétazépam
Niveaux des calibrateurs types	0, 100, 200, 300 et 1000 ng/ml Valider la calibration en testant un contrôle positif et un contrôle négatif.
Domaine de calibration	0-1000 ng/ml
Schéma de calibration	5 niveaux, n=5
Fréquence de Calibration	Tous les 30 jours pour chacun des lots L'intervalle de Calibration peut-être allongé si la vérification de la calibration est acceptable.

Une nouvelle calibration est obligatoire :

- Pour chaque nouveau lot de cartouches de réactifs Flex®
- Après une maintenance ou une réparation majeure, en fonction des résultats du contrôle qualité
- Comme indiqué dans les procédures de contrôle qualité du laboratoire
- Selon les exigences des réglementations nationales en vigueur

Contrôle qualité

Au moins une fois par jour d'utilisation, analyser un contrôle positif et un contrôle négatif par rapport à la concentration seuil en utilisant un contrôle adapté à base d'urine. Suivre les procédures de contrôle qualité internes du laboratoire si les résultats obtenus se situent en dehors des limites d'acceptabilité.

Les utilisateurs doivent suivre les réglementations nationales et locales appropriées concernant l'utilisation de contrôles qualité.

Résultats :

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en conjonction avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et d'autres résultats.

Mode qualitatif : Les résultats d'une analyse BENZ peuvent être communiqués de manière qualitative par « négatif » ou « positif » par rapport au seuil correspondant à BENZ. Les résultats positifs sont uniquement préliminaires et suggèrent que l'échantillon peut contenir des benzodiazépines. Un résultat négatif indique que l'échantillon ne contient pas de benzodiazépines ou qu'il en contient, mais à une concentration inférieure au seuil.

Mode semi-quantitatif : Les résultats d'une analyse BENZ peuvent être communiqués de manière semi-quantitative avec des valeurs numériques (en ng/ml), suivies de la désignation négatif ou positif. Le résultat de concentration en ng/ml représente la concentration cumulée approximative de drogues dépistées par l'analyse BENZ. Le résultat numérique semi-quantitatif peut être utilisé pour le contrôle qualité, la calibration ou le dépannage de l'instrument. Les résultats semi-quantitatifs exprimés en ng/ml sont équivalents à la concentration de la drogue uniquement lorsque l'échantillon est un étalon contenant du lormétazépam pur. Les résultats BENZ supérieurs ou égaux à la concentration seuil doivent être indiqués positifs. Les résultats BENZ inférieurs à la concentration seuil doivent être indiqués négatifs. Un résultat inférieur à la concentration seuil indique que l'échantillon ne contient pas de benzodiazépines ou qu'il en contient à une concentration inférieure au seuil.

Intervalle de mesure analytique (IMA) : 30–900 ng/ml

Il s'agit du domaine des valeurs d'analyte pouvant être mesurées directement dans l'échantillon sans dilution, ou avec traitement préalable qui ne fait pas partie de la méthode d'analyse usuelle et est équivalent au domaine de mesure.

Autodilution (AD) : Cette fonction est uniquement disponible pour les échantillons analysés en mode semi-quantitatif. Le volume d'échantillon pour une autodilution est de 12 µl (facteur de dilution = 5). Voir le manuel opératoire du Système Dimension Vista®.

Limites de la méthode

Le système de communication des résultats de l'instrument utilise des indicateurs et des commentaires pour informer l'utilisateur des erreurs de traitement de l'instrument et des erreurs potentielles dans les résultats de BENZ. Pour la signification des indicateurs et des commentaires, se reporter au guide de l'utilisateur du Système Dimension Vista®. Tout rapport contenant des indicateurs et/ou commentaires doit être traité conformément au mode opératoire du laboratoire et ne doit pas être communiqué.

- Un résultat positif suggère la présence probable de benzodiazépines, mais n'indique pas ni ne mesure le degré d'intoxication.
- La présence de benzodiazépines dans l'urine est uniquement l'indication d'une exposition récente aux benzodiazépines ou d'une prise récente de benzodiazépines.
- Les effets psychologiques et physiologiques des benzodiazépines ne sont pas nécessairement corrélés avec la concentration urinaire.
- Un résultat BENZ positif suggère la présence probable de la substance et de ses métabolites. La méthode BENZ ne permet pas de quantifier la concentration de chacun des composants.
- L'interprétation des résultats doit tenir compte du fait que les concentrations urinaires varient significativement avec l'apport hydrique et d'autres variables biologiques.
- Il est possible que d'autres substances et/ou des facteurs non indiqués ci-dessus (erreurs techniques ou de procédure, notamment) interfèrent avec le test et en faussent les résultats.
- Les résultats NÉGATIFS pour les échantillons présentant des concentrations inférieures à l'intervalle de mesure peuvent être accompagnés d'un message « intervalle de calcul » ou « inférieur à l'intervalle de calcul ». Ces résultats devront être communiqués avec la désignation NÉGATIF.
- Les résultats POSITIFS pour les échantillons présentant des concentrations supérieures au domaine de mesure peuvent être accompagnés d'un message « intervalle de calcul » ou « supérieur à l'intervalle de calcul ». Ces résultats devront être communiqués avec la désignation POSITIF.

Reproductibilité maximale observée

Les écarts-types observés maximums attendus pour la reproductibilité (précision intra-série) sur la base de n=5 répétitions aux concentrations de lormétazépam ci-dessous sont :

Concentration	ET
200 ng/ml lormétazépam	46 ng/ml

Un écart-type supérieur peut indiquer une anomalie de fonctionnement du système.

Caractéristiques spécifiques de performance

Les données suivantes représentent la performance normale pour le Système Dimension Vista®.

Matériel ^f	Précision ^e				
	Moyenne ng/ml	Reproductibilité		Intralaboratoire	
		ET ng/ml	CV %	ET ng/ml	CV %
Niveau 1 (150 ng/ml)	150	12.6	8	16.3	11
Niveau seuil (200 ng/ml)	225	10.9	5	16.8	7
Niveau 2 (250 ng/ml)	267	14.8	6	20.0	7

e. La directive CLSI/NCCLS EP5-A2 a été utilisée. Durant chaque jour de test, deux dosages séparés, avec deux échantillons de test pour chaque matériel de test, ont été effectués sur 20 jours.

f. Calibrateurs Syva® Emit® et contrôles internes.

Synthèse des résultats cliniques

100 échantillons d'urine native ont été testés avec la cartouche Flex® BENZ sur le Système Dimension Vista® (seuil=200 ng/ml) et avec la cartouche Flex® BENZ sur le système de chimie clinique Dimension® (seuil=200 ng/ml). Tous les échantillons positifs ont également été analysés par couplage CG-SM.

Cartouche de réactifs BENZ Flex® sur le système Dimension® (seuil 200 ng/ml)

	+	-
+	55	0
-	0	45

Couplage CG-SM (seuil 200 ng/ml)

	+	-
+	56	12*
-	0	16

Cartouche de réactifs Flex® BENZ sur le Système Dimension Vista® (seuil 200 ng/ml)

*Discordances (ng/ml) :

Couplage CG-SM	Composé	Système Dimension Vista®
117	Nordiazépam	243
130	Nordiazépam	296
137	Oxazépam	316
135	Nordiazépam	317
148	Oxazépam	424
145	Nordiazépam	368
156	Nordiazépam	463
165	Nordiazépam	539
174	Nordiazépam	581
97	Oxazépam	>900
188	Nordiazépam	742
*	*190 ng/ml d'oxazépam *162 ng/ml de desméthyl diazépam *88 ng/ml de témazépam	>900

Spécificité^g

Substances non interférentes

Aucune des substances suivantes, quand elle est ajoutée à l'urine contenant du lormétazépam à une concentration de +/- 25 % du seuil, n'entraîne de faux résultats par rapport au seuil 200 ng/ml :

Composé	Concentration
Acétone	1.0 g/dl
Acide ascorbique	1.5 g/dl
Bilirubine	2.0 mg/dl
Créatinine	0.5 g/dl
Éthanol	1.0 g/dl
Gamma globuline	0.5 g/dl
Glucose	2.0 g/dl
Hémoglobine	115 mg/dl
Sérumalbumine humaine	0.5 g/dl
Acide oxalique	0.1 g/dl
Riboflavine	7.5 mg/dl
Chlorure de sodium	6.0 g/dl
Urée	6.0 g/dl

‡ Les substances suivantes, ajoutées à de l'urine ne contenant pas de drogue, aux concentrations indiquées, induisent des résultats BENZ négatifs pour le seuil 200 ng/ml.

Composé	Concentration
Paracétamol (acétaminophène)	1000 µg/ml
α-Acétyle-N,N-dinorméthadol (dinor LAAM)	25 µg/ml
l-α-Acétyleméthadol (LAAM)	25 µg/ml
N-acétylprocainamide (NAPA)	400 µg/ml
Acide acétylsalicylique	1000 µg/ml
Amitriptyline	1000 µg/ml
d-amphétamine	1000 µg/ml
Benzoylécgonine	1000 µg/ml
Buprénorphine	100 µg/ml
Caféine	1000 µg/ml
Cimétidine	1000 µg/ml
Clomipramine	2.5 µg/ml
Clonidine	1000 µg/ml
Codéine	500 µg/ml
Cotinine	100 µg/ml
Cyclobenzaprine	28 µg/ml
Désipramine	800 µg/ml
Diphénhydramine	1000 µg/ml
Doxépine	10 µg/ml
2-éthylidène-1,5-diméthyl-3,3-diphénylpyrrolidine (EDDP)	1000 µg/ml
Fluoxétine	500 µg/ml
Glutéthimide	500 µg/ml
Ibuprofène	1000 µg/ml
Kétamine	100 µg/ml
Kétorolac trométhamine	1000 µg/ml
LSD	10 ng/ml
Mépidine	1000 µg/ml
d-méthamphétamine	2 µg/ml

Méthqualone	1500 µg/ml
Morphine	1000 µg/ml
Naproxène	1000 µg/ml
Nortriptyline	750 µg/ml
Phencyclidine	1000 µg/ml
Phénytoïne	1000 µg/ml
Prométhazine	1000 µg/ml
Propoxyphène	1000 µg/ml
Ranitidine	900 µg/ml
Scopolamine	500 µg/ml
Séobarbital	1000 µg/ml
11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH	0.2 µg/ml
Thioridazine	100 µg/ml
Tramadol	100 µg/ml
Tyramine	100 µg/ml
Zidovudine (AZT)	2 mg/ml
Zolpidem	100 µg/ml

Réaction croisée ‡

Le tableau ci-dessous indique les composés détectés par ce dosage et les concentrations pour lesquelles ces composés donnent une réponse approximativement équivalente à celle du seuil 200 ng/ml de lormétazépam. Chaque concentration représente le seuil de réaction correspondant au composé indiqué lorsqu'il est ajouté à un échantillon d'urine négatif. Si un échantillon contient plus d'un composé détecté par ce dosage, des concentrations plus faibles que celles indiquées ci-dessous pourront se conjuguer pour produire un taux approximativement équivalent ou supérieur à celui du seuil de calibration.

Composé	Concentration (ng/ml)
Alprazolam	65
7-aminoclonazépam	5300
7-aminoflunitrazépam	930
Bromazépam	630
Chlordiazépoxide	3300
Clobazam	260
Clonazépam	210
Clorazépate	^g
Clotiazépam	380
Démoxépam	1600
<i>N</i> -Désalkylflurazépam	130
<i>N</i> -Desméthylclonazépam	110
Diazépam	70
Estazolam	90
Flunitrazépam	140
Flurazépam	190
Halazépam	110
α -Hydroxyalprazolam	100
α -Hydroxyalprazolam Glucuronide	110 ^h
1- <i>N</i> -Hydroxyéthylflurazépam	150
α -Hydroxytriazolam	130
Kétazolam	100
Lorazépam	600
Lorazépam glucuronide	>20000 ^h
Médazépam	150
Midazolam	130
Nitrazépam	78
Norchlordiazépoxide	4500
Oxazépam	250
Oxazépam glucuronide	>30000 ^h
Prazépam	90
Temazépam	140
Temazépam Glucuronide	>20000 ^h
Tétrazépam	70
Triazolam	130

- g. Dans le milieu acide de l'estomac, le clorazépate se dégrade rapidement en nordiazépam. Le nordiazépam s'hydroxyle en oxazépam.
- h. Les métabolites glucuronides du α -hydroxyalprazolam entraînent une réactivité croisée avec ce dosage. D'autres métabolites glucuronides tels que le lorazépam, l'oxazépam et le témazépam entraînent une réactivité croisée limitée. La réactivité croisée d'autres métabolites glucuronides avec ce dosage est inconnue.

Sensibilité analytique

La sensibilité de la méthode BENZ est de 30 ng/ml pour le seuil 200 ng/ml et elle représente la plus faible concentration de BENZ qui puisse être distinguée de zéro. La sensibilité représente la concentration à deux écarts-types au-dessus de la concentration 0 ng/ml du calibrateur de drogues niveau A (n=20).

‡ La méthode BENZ Dimension Vista® (Réf. K5097) et la méthode BENZ Dimension® (Réf. DF97A) utilisent les mêmes réactifs dans des conditions de réaction équivalentes. Les substances interférentes et la réactivité croisée ont été analysées à l'aide de la méthode BENZ Dimension® (Réf. DF97A) et les résultats sont représentatifs des deux méthodes.

Explication des Symboles : Voir page annexe.

Bibliographie : Voir page annexe.

Dimension Vista®, Dimension®, Flex®, Emit® et Syva® sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Tous droits réservés.

Vedere le sezioni ombreggiate: informazioni aggiornate dalla versione 2019-05

Data di edizione 2019-10-29

Screening delle benzodiazepine nell'urina

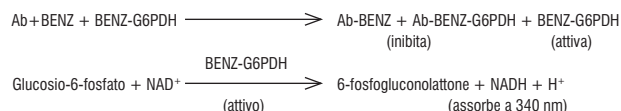
Usò previsto: il metodo BENZ è un test diagnostico *in vitro* per la misurazione qualitativa e semi-quantitativa delle benzodiazepine nell'urina umana sul Sistema Dimension Vista®. Le misurazioni ottenute con il metodo BENZ vengono impiegate per la diagnosi e il trattamento dell'uso e dell'abuso di benzodiazepine.

Il metodo BENZ consente di ottenere dal test solo risultati analitici preliminari. Per confermare i risultati analitici, è necessario utilizzare un metodo chimico alternativo più specifico. L'analisi mediante gascromatografia/spettrometria di massa (GC/MS) rappresenta il metodo di conferma elettivo.^{1,2} È possibile ricorrere ad altri metodi di conferma. Valutare sempre i risultati di un dosaggio delle droghe d'abuso in base a considerazioni cliniche e al giudizio professionale, in particolare quando si esaminano risposte positive preliminari.

Riassunto: Le benzodiazepine sono un gruppo di farmaci sedativo-ipnotici, comprendenti tra gli altri clordiazepossido, diazepam e oxazepam, che hanno quali caratteristiche comuni analogia di struttura molecolare e attività farmacologica. Ad ogni benzodiazepina corrisponde una specifica velocità di assorbimento, che determina effetti psicoattivi di diversa durata. Le benzodiazepine vengono di solito assunte per via orale e sono metabolizzate nel fegato, alcuni loro metaboliti sono farmacologicamente attivi¹ e potenziano l'effetto degli altri depressivi del sistema nervoso centrale, come per esempio l'alcol etilico.¹

Principi del metodo: i reagenti Syva® Emit® Il Plus¹ sono contenuti nella cartuccia reagente BENZ Flex®, che viene usata sul Sistema Dimension Vista® per ottenere un'applicazione automatizzata di questo test. Il test si basa sulla competizione per i siti che legano gli anticorpi tra il farmaco nel campione ed il farmaco marcato con l'enzima glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PDH) per i siti di legame degli anticorpi.

Nella metodologia Syva® Emit® Il Plus vengono utilizzati lotti accoppiati di anticorpi policlonali che reagiscono a lormetazepam e lormetazepam marcato con glucosio-6-fosfato deidrogenasi. Di seguito viene mostrata la sequenza della reazione:



Dove: Ab = anticorpi reattivi a diazepam
BENZ = benzodiazepine
BENZ-G6PDH = coniugato diazepam-glucosio-6-fosfato deidrogenasi

La concentrazione della sostanza nel campione determina la quantità di coniugato BENZ-glucosio-6-fosfato deidrogenasi (BENZ-G6PDH) che si lega all'anticorpo. Il coniugato non legato catalizza l'ossidazione di glucosio-6-fosfato, con la contemporanea riduzione di NAD⁺ a NADH, più rapidamente del coniugato legato. La velocità dell'assorbimento crescente a 340 nm, dovuta all'aumento di NADH, è correlata alla concentrazione di sostanza nel campione secondo.

Reagenti

Pozzetti ^a	Forma	Componente	Concentrazione ^b	Tipo di campione
1-6	Liquido	Coniugati enzimatici diazepam, ^b albumina di siero bovino	c,d	
7-12	Liquido	Anticorpo ^c reattivo al diazepam, albumina di siero bovino, NAD ⁺ , G6P	c,d	Ovino

- I pozzetti sono numerati in sequenza a partire dall'estremità larga della cartuccia.
- L'anticorpo e il coniugato sono accoppiati.
- Il titolo anticorpale e l'attività del coniugato variano a seconda del lotto.
- Contengono tamponi, agenti stabilizzanti e conservanti.

Condizioni di rischio e sicurezza:

H317
P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501

Avvertenza!

Può provocare una reazione allergica cutanea.

Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. Gli indumenti da lavoro contaminati non devono essere portati fuori dal luogo di lavoro. IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE: lavare abbondantemente con acqua e sapone. In caso di irritazione o eruzione della pelle: consultare un medico. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone.

Le schede di sicurezza sono disponibili sul sito siemens.com/healthcare

Precauzioni: Le cuvette usate contengono materiali di origine umana; maneggiare con cura per evitare il contatto con la pelle o l'ingestione.

Per uso diagnostico *in vitro*.

Preparazione del reagente: tutti i reagenti sono liquidi e pronti per l'uso.

Conservare a: 2-8 °C

Scadenza: per la data di scadenza delle singole cartucce reagenti ancora chiuse fare riferimento alla confezione. I pozzetti sigillati sullo strumento sono stabili per 30 giorni.

Stabilità pozzetto aperto: 2 giorni per i pozzetti 1-12

Raccolta e manipolazione del campione:^{1,2,3,4} per l'analisi dei campioni con la cartuccia reagente BENZ Flex® è possibile ricorrere alle normali procedure di raccolta delle urine.

- Per la raccolta dei campioni di urina, utilizzare contenitori sterili, infrangibili, a chiusura ermetica. Utilizzare campioni di urina fresca. Se non vengono analizzati immediatamente, conservare i campioni in frigorifero per un periodo di tempo inferiore a 24 ore. Se il periodo di conservazione supera le 24 ore, i campioni devono essere congelati.
- I campioni di urina fresca non richiedono alcun pretrattamento speciale.
- È possibile che i campioni presentino torbidità. In questo caso, si consiglia di centrifugare i campioni prima dell'analisi.
- Non è richiesto l'uso di additivi o conservanti.
- Non utilizzare acido bórico come conservante.
- Il pH dei campioni deve rientrare nell'intervallo compreso tra 5 e 8. Nei casi in cui il pH dei campioni è esterno a tale intervallo, aggiungere 1N HCl o 1N NaOH prima dell'analisi fino a riportare il valore del pH all'interno di tale intervallo.
- Prima dell'analisi, la temperatura dei campioni deve essere compresa nell'intervallo 20-25 °C (68-77 °F).
- L'adulterazione del campione di urina può produrre risultati errati. In caso di sospetta adulterazione, richiedere un altro campione fresco.
- La manipolazione e il trattamento dei campioni di urina umana dovrebbero essere eseguiti come se si trattasse di materiale potenzialmente infettivo.

Procedura

Materiale fornito

Cartuccia reagente BENZ Flex®, codice K5097

Materiale necessario ma non fornito

UDAT CAL, codice KC510
Materiali di controllo qualità

Fasi del test

Il Sistema Dimension Vista® effettua automaticamente il campionamento, l'erogazione del reagente, la miscelazione e il processo di analisi. Per informazioni dettagliate su questo processo di analisi, fare riferimento al Manuale Operatore del Dimension Vista®.

Nota

Le coppette portacampione devono essere riempite in modo uniforme con 1.0 ml di campione, controllo o calibratore utilizzando una pipetta automatica. Non utilizzare pipette di plastica. In questo modo, si mantiene un rapporto costante tra la superficie della coppetta e il volume del campione riducendo al minimo le perdite di farmaco dal campione a causa dell'aderenza delle sostanze alla superficie della coppetta.

Condizioni del test

Volume di campione (erogato nella cuvetta)	4 µl
Volume reagente 1 (anticorpo, NAD, G6P)	98 µl
Volume reagente 2 (coniugato enzimatico)	42 µl
Temperatura	37.0 °C
Tempo di reazione	5.3 minuti
Lunghezza d'onda	340 e 600 nm
Tipo di misura	Cinetica

Calibrazione

Concentrazione di cutoff	200 ng/ml
Materiale di calibrazione	0 ng/ml lormetazepam Calibratore per droghe da abuso (UDAT CAL) Livello A 100 ng/ml lormetazepam Livello preparato automaticamente usando il calibratore per droghe da abuso (UDAT CAL) livelli A e B 200 ng/ml lormetazepam Livello preparato automaticamente usando il calibratore per droghe da abuso (UDAT CAL) livelli A e B 300 ng/ml lormetazepam Livello preparato automaticamente usando il calibratore per droghe da abuso (UDAT CAL) livelli A e B 1000 ng/ml lormetazepam Calibratore per droghe da abuso (UDAT CAL) Livello B
Livelli di calibrazione tipici	0, 100, 200, 300 e 1000 ng/ml Confermare la calibrazione analizzando un controllo positivo e negativo.
Intervallo di calibrazione	0-1000 ng/ml
Schema di calibrazione	5 livelli, n=5
Frequenza di calibrazione	Ogni 30 giorni per ciascun lotto

Occorre effettuare una nuova calibrazione:

- Quando si usa un nuovo lotto di cartucce reagenti Flex®
- In seguito a manutenzione o riparazione importante, se indicato dai risultati del controllo qualità
- Se indicato nelle procedure del controllo qualità del laboratorio
- Quando richiesto in base alle normative in vigore

Controllo qualità

Almeno una volta per ogni giorno di utilizzo, analizzare un controllo positivo e uno negativo rispetto alla concentrazione di cutoff utilizzando l'apposito materiale di controllo basato sulle urine. Seguire le procedure di controllo qualità interne del laboratorio se i risultati ottenuti non rientrano nei limiti accettabili.

Gli utenti si devono attenere alle normative statali o regionali applicabili in materia di esecuzione di controlli di qualità.

Risultati:

L'interpretazione dei risultati del test deve sempre avvenire prendendo in considerazione anche l'anamnesi, il quadro clinico e altri dati relativi al paziente.

Modo qualitativo: I risultati ottenuti da un'analisi BENZ possono essere considerati, dal punto di vista qualitativo, **negativi o positivi** rispetto al livello di cutoff BENZ. I risultati **positivi** sono solo preliminari e indicano la probabile presenza di benzodiazepine nel campione. I risultati **negativi** indicano che il campione non contiene benzodiazepine o che le benzodiazepine sono presenti a una concentrazione inferiore al livello di cutoff.

Modo semi-quantitativo: I risultati ottenuti da un'analisi BENZ possono essere espressi, dal punto di vista semi-quantitativo, con il valore numerico relativo alla concentrazione (ng/ml) seguito dalla definizione di risultato **negativo o positivo**. Il risultato relativo alla concentrazione espresso in ng/ml rappresenta il valore approssimativo della concentrazione cumulativa dei farmaci rilevati dall'analisi BENZ. I risultati numerici semi-quantitativi possono essere utilizzati per il controllo di qualità, la calibrazione o la risoluzione dei problemi relativi agli strumenti. I risultati semi-quantitativi espressi in ng/ml sono equivalenti alla concentrazione di farmaco solo quando il campione è uno standard contenente lormetazepam. I risultati BENZ superiori o equivalenti alla concentrazione di cutoff devono essere considerati positivi. I risultati BENZ inferiori alla concentrazione di cutoff devono essere considerati negativi. I risultati inferiori alla concentrazione di cutoff indicano che non sono presenti benzodiazepine nel campione o che le benzodiazepine sono presenti a una concentrazione inferiore al livello di cutoff.

Intervallo di misura analitica (AMR): 30–900 ng/ml

È l'intervallo dei valori di analita che può essere misurato direttamente dal campione senza alcuna diluizione o pretrattamento che non siano parte integrante del processo di analisi abituale ed equivale all'intervallo di misura.

Diluizione automatica (AD): questa funzione è disponibile solo per i campioni analizzati con il modo semi-quantitativo. Il volume di campione per la diluizione automatica è di 12 µl (fattore di diluizione = 5). Fare riferimento al Manuale Operatore del Dimension Vista®.

Limiti della procedura

Il sistema di referenziazione dello strumento contiene flag e commenti che forniscono all'utente le informazioni relative agli errori di elaborazione dello strumento, allo stato dello strumento e agli errori potenziali nei risultati della BENZ. Per i flag e i commenti dei referti, consultare il Manuale Operatore del Dimension Vista®. Eventuali referti contenenti flag e/o commenti devono essere trattati in base al manuale di procedura del laboratorio e non devono essere referenziati.

- Un risultato positivo indica la probabile presenza di benzodiazepine ma non indica o misura l'intossicazione.
- La presenza di benzodiazepine nelle urine indica recente esposizione o uso a tali sostanze.
- Gli effetti psicologici e fisiologici derivanti dall'uso di benzodiazepine non sono necessariamente correlati alla concentrazione nelle urine.
- Un risultato BENZ positivo indica la probabile presenza di droga e dei suoi metaboliti. Il metodo BENZ non può quantificare completamente la concentrazione di singoli componenti.
- L'interpretazione dei risultati deve basarsi sul fatto che le concentrazioni nelle urine possono variare molto a seconda dell'assunzione di liquidi e di altre variabili biologiche.
- Altre sostanze e/o fattori non elencati (per esempio errori tecnici o di procedura) potrebbero interferire con il test falsandone i risultati.
- I risultati NEGATIVI per i campioni con concentrazioni al di sotto dell'intervallo del dosaggio possono essere accompagnati da un messaggio come "intervallo di dosaggio" o "al di sotto dell'intervallo di dosaggio". Questi risultati vanno considerati come NEGATIVI.
- I risultati POSITIVI per i campioni con concentrazioni al di sopra dell'intervallo del dosaggio possono essere accompagnati da un messaggio come "intervallo di dosaggio" o "al di sopra dell'intervallo di dosaggio". Questi risultati vanno considerati come POSITIVI.

Ripetibilità massima osservata

Le deviazioni standard massime attese osservate per la ripetibilità (precisione intra serie) con n=5 ripetizioni per le seguenti concentrazioni di lormetazepam sono:

Concentrazione	DS
200 ng/ml lormetazepam	46 ng/ml

Se la DS massima accettabile viene superata è possibile che sia presente un malfunzionamento del sistema.

Caratteristiche specifiche di prestazione

I seguenti dati rappresentano le prestazioni tipiche del Sistema Dimension Vista®.

Materiale ^f	Precisione ^{5,e}				
	Media ng/ml	Ripetibilità		In laboratorio	
		DS ng/ml	CV %	DS ng/ml	CV %
Livello 1 (150 ng/ml)	150	12.6	8	16.3	11
Livello di cutoff (200 ng/ml)	225	10.9	5	16.8	7
Livello 2 (250 ng/ml)	267	14.8	6	20.0	7

e. È stato usato CLSI/NCCLS EP5-A2. Durante ciascuno dei 20 giorni di test sono state analizzate due serie separate con due campioni di test per ogni materiale del test.

f. Calibratori Syva® Emit® e controlli in house.

Riepilogo dei risultati clinici

Cento campioni di urina nativi sono stati analizzati con la cartuccia reagente BENZ Flex® sul Sistema Dimension Vista® (cutoff=200 ng/ml) e con la cartuccia reagente BENZ Flex® sul sistema di chimica clinica Dimension® (cutoff=200 ng/ml). Tutti i campioni positivi sono stati analizzati anche mediante GC/MS.

Cartuccia reagente BENZ Flex® sul sistema Dimension® (cutoff 200 ng/ml)		
	+	-
+	55	0
-	0	45

GC/MS (cutoff 200 ng/ml)		
	+	-
+	56	12*
-	0	16

*Discordanti (ng/ml):

GC/MS	Composto	Sistema Dimension Vista®
117	Nordiazepam	243
130	Nordiazepam	296
137	Oxazepam	316
135	Nordiazepam	317
148	Oxazepam	424
145	Nordiazepam	368
156	Nordiazepam	463
165	Nordiazepam	539
174	Nordiazepam	581
97	Oxazepam	>900
188	Nordiazepam	742
	*190 ng/ml oxazepam	>900
	*162 ng/ml desmetildiazepam	
	*88 ng/ml temazepam	

Specificità⁶

Sostanze non interferenti

Ciascuna delle seguenti sostanze, quando aggiunte a urine contenenti lormetazepam a una concentrazione di cutoff pari a +/- 25% non comporta una falsa risposta al cutoff 200 ng/ml:

Composto	Concentrazione
Acetone	1.0 g/dl
Acido ascorbico	1.5 g/dl
Bilirubina	2.0 mg/dl
Creatinina	0.5 g/dl
Etanolo	1.0 g/dl
Gammaglobulina	0.5 g/dl
Glucosio	2.0 g/dl
Emoglobina	115 mg/dl
Albumina di siero umano	0.5 g/dl
Acido ossalico	0.1 g/dl
Riboflavina	7.5 mg/dl
Cloruro di sodio	6.0 g/dl
Urea	6.0 g/dl

‡ Ciascuna delle seguenti sostanze è stata aggiunta a urina priva di farmaco d'abuso e ha dato risultati negativi dei BENZ alle concentrazioni riportate per il cutoff di 200 ng/ml.

Composto	Concentrazione
Acetaminofene	1000 µg/ml
α-Acetil N,N-dinormetadolo (dinor LAAM)	25 µg/ml
I-α-Acetilmetadolo (LAAM)	25 µg/ml
N-acetilprocainamide (NAPA)	400 µg/ml
Acido acetilsalicilico	1000 µg/ml
Amitriptilina	1000 µg/ml
d-amfetamina	1000 µg/ml
Benzoilecgonina	1000 µg/ml
Buprenorfina	100 µg/ml
Caffeina	1000 µg/ml
Cimetidina	1000 µg/ml
Clomipramina	2.5 µg/ml
Clonidina	1000 µg/ml
Codeina	500 µg/ml
Cotina	100 µg/ml
Ciclobenzaprina	28 µg/ml
Desipramina	800 µg/ml
Difenidrammina	1000 µg/ml
Doxepina	10 µg/ml
2-Etilidene-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP)	1000 µg/ml
Fluoxetina	500 µg/ml
Glutetimide	500 µg/ml
Ibuprofene	1000 µg/ml
Chetamina	100 µg/ml
Ketorolac trometamina	1000 µg/ml
LSD	10 ng/ml
Meperidina	1000 µg/ml
d-Metamfetamina	2 µg/ml
Metaqualone	1500 µg/ml

Morfina	1000 µg/ml
Naproxene	1000 µg/ml
Nortriptilina	750 µg/ml
Fenciclidina	1000 µg/ml
Fenitoina	1000 µg/ml
Prometazina	1000 µg/ml
Propossifene	1000 µg/ml
Ranitidina	900 µg/ml
Scopolamina	500 µg/ml
Secobarbital	1000 µg/ml
11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH	0.2 µg/ml
Tioridazina	100 µg/ml
Tramadol	100 µg/ml
Tiramina	100 µg/ml
Zidovudina (AZT)	2 mg/ml
Zolpidem	100 µg/ml

Reattività crociata ‡

La seguente tabella riporta i componenti rilevati e le relative concentrazioni necessarie per produrre una risposta approssimativamente equivalente al valore di cutoff di 200 ng/ml per il lormetazepam. Ogni concentrazione rappresenta il livello di reattività del composto in esame misurato in seguito alla sua aggiunta a un campione negativo di urina. Se un campione contiene più di un composto rilevato dal test, concentrazioni inferiori a quelle elencate di seguito possono combinarsi per produrre un valore approssimativamente equivalente o maggiore di quello del calibratore a valore di cutoff.

Composto	Concentrazione (ng/ml)
Alprazolam	65
7-aminoclonazepam	5300
7-aminoflunitrazepam	930
Bromazepam	630
Clordiazepossido	3300
Clobazam	260
Clonazepam	210
Clorazepato	^g
Clotiazepam	380
Demoxepam	1600
<i>N</i> -Desalchilflurazepam	130
<i>N</i> -Desmetildiazepam	110
Diazepam	70
Estazolam	90
Flunitrazepam	140
Flurazepam	190
Halazepam	110
α -Idrossialprazolam	100
α -Idrossialprazolam glucuronide	110 ^h
1- <i>N</i> -idrossietilflurazepam	150
α -Idrossitriazolam	130
Ketazolam	100
Lorazepam	600
Lorazepam glucuronide	>20000 ^h
Medazepam	150
Midazolam	130
Nitrazepam	78
Norclordiazepossido	4500
Oxazepam	250
Oxazepam glucuronide	>30000 ^h
Prazepam	90
Temazepam	140
Temazepam glucuronide	>20000 ^h
Tetrazepam	70
Triazolam	130

- g. L'ambiente acido dello stomaco degrada rapidamente il clorazepato a nordiazepam. In seguito a un'idrossilazione, il nordiazepam si trasforma in oxazepam.
- h. I metaboliti glucuronidici di α -Idrossialprazolam cross-reagiscono con questo test. Altri metaboliti glucuronidici quali quelli di Lorazepam, Oxazepam e Temazepam cross-reagiscono in maniera limitata. La reattività crociata di altri metaboliti di glucuronide con questo test non è conosciuta.

Sensibilità analitica

La sensibilità del metodo BENZ è 30 ng/ml per un valore di cutoff di 200 ng/ml e rappresenta la concentrazione minima di BENZ rilevabile rispetto a zero. La sensibilità viene definita come la concentrazione a due deviazioni standard sopra il livello 0 ng/ml utilizzando il calibratore per droghe da abuso Livello A (n=20).

‡ Il metodo BENZ di Dimension Vista® (RIF K5097) e il metodo BENZ di Dimension® (RIF DF97A) utilizzano gli stessi reagenti a condizioni di reazione equivalenti. Le sostanze interferenti e la reattività crociata sono state analizzate utilizzando il metodo BENZ di Dimension® (RIF DF97A) e i risultati sono rappresentativi di entrambi i metodi.

Interpretazione simboli: Vedere la sezione aggiunta.

Bibliografia: Vedere la sezione aggiunta.

Dimension Vista®, Dimension®, Flex®, Emit® e Syva® sono marchi di Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Tutti i diritti riservati.

Dimension Vista® System

Flex® reagent cartridge

BENZ

Consulte las secciones sombreadas: Información actualizada desde la versión de 2019-05.

Fecha de la edición 2019-10-29

Detección de benzodiazepinas en la orina

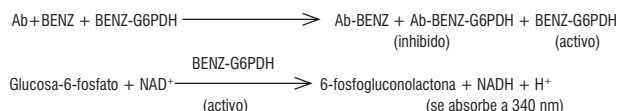
Uso previsto: El método BENZ es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la determinación cualitativa y semicuantitativa de benzodiazepinas en orina humana en el Sistema Dimension Vista®. Las mediciones obtenidas mediante el método BENZ se utilizan en el diagnóstico y tratamiento de la administración o sobredosis de benzodiazepinas.

El método BENZ sólo proporciona un resultado preliminar de las pruebas analíticas. Se deberá utilizar un método químico alternativo más específico para obtener un resultado analítico confirmado. El método de confirmación preferido es la cromatografía de gases/espectrometría de masas (CG/EM).^{1,2} Están disponibles otros métodos químicos de confirmación. Se deberán aplicar consideraciones clínicas y opiniones profesionales a cualquier resultado de pruebas de drogas de abuso, especialmente cuando se utilizan resultados preliminares positivos.

Resumen: Las benzodiazepinas son fármacos sedantes/hipnóticos estructuralmente similares que incluyen fármacos de uso generalizado como clordiazepóxido, diazepam y oxazepam. Las diferentes benzodiazepinas se absorben a distinta velocidad y el tiempo hasta que se observan sus efectos psicoactivos varía en función de la velocidad de absorción. Las benzodiazepinas se suelen administrar por vía oral y se metabolizan en el hígado. Algunos metabolitos de benzodiazepinas son farmacológicamente activos.¹ Las benzodiazepinas potencian el efecto de otros depresores del sistema nervioso central, como el alcohol etílico.¹

Principios del procedimiento: Los reactivos Syva® Emit® II Plus¹ se incluyen en el cartucho de reactivos BENZ Flex®. El cartucho de BENZ se utiliza en el Sistema Dimension Vista® para proporcionar una aplicación automatizada de este ensayo. Se basa en la competición por sitios de unión al anticuerpo entre el fármaco de la muestra y el fármaco marcado con la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDH).

En el método Syva® Emit® II Plus, se utilizan lotes relacionados de anticuerpo policlonal reactivo a lormetazepam y lormetazepam marcado con glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La secuencia de la reacción es la siguiente:



donde: Ab = anticuerpo reactivo a diazepam
 BENZ = benzodiazepinas
 BENZ-G6PDH = conjugado diazepam-glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

La concentración de fármaco en la muestra determina la cantidad de conjugado BENZ-glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (BENZ-G6PDH) que se liga al anticuerpo. El conjugado que no está ligado cataliza la oxidación de la glucosa-6-fosfato, con reducción simultánea de NAD⁺ a NADH, de forma más rápida que el conjugado ligado. La velocidad de aumento de la absorbancia a 340 nm debida al aumento de NADH está asociada a la concentración de fármaco en la muestra mediante.

Reactivos

Pocillos ^a	Forma	Ingrediente	Concentración ^b	Origen
1-6	Líquido	Conjugados de enzima y diazepam, ^b albúmina de suero bovino	c,d	
7-12	Líquido	Anticuerpo ^b reactivo a diazepam, albúmina de suero bovino, NAD ⁺ , G6P	c,d	Oveja

- a. Los pocillos están numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho.
 b. El anticuerpo y el conjugado constituyen un par relacionado.
 c. El título de anticuerpos y la actividad del conjugado pueden variar entre lotes.
 d. Contiene tampones, estabilizadores y conservantes.

Riesgos y seguridad:

H317
 P280, P272, P302 + P352, P333 + P313, P501



¡Advertencia!

Puede provocar una reacción alérgica en la piel.

Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección. Las prendas de trabajo contaminadas no podrán sacarse del lugar de trabajo. EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. En caso de irritación o erupción cutánea: Consultar a un médico. Eliminar el contenido y el recipiente de acuerdo con las normativas locales, regionales y nacionales.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2H)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2H)-isothiazolone.

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en siemens.com/healthcare

Precauciones: Las cubetas usadas contienen fluidos corporales humanos por lo que deben manipularse con cuidado para evitar la ingestión y el contacto con la piel.

Para uso diagnóstico *in vitro*.

Preparación del reactivo: Todos los reactivos son líquidos y están listos para su uso.

Conservar a: 2-8 °C

Fecha de caducidad: Consulte en la caja la fecha de caducidad de los cartuchos de reactivos individuales cerrados. Los pocillos del cartucho sellados en el instrumento son estables durante 30 días.

Estabilidad de los pocillos abiertos: 2 días para los pocillos 1-12

Recogida y preparación de las muestras:^{1,2,3,4} Los procedimientos habituales para recogida de orina se pueden utilizar para muestras que se vayan a analizar con el cartucho de reactivos BENZ Flex®.

- Las muestras de orina se deben recoger en contenedores limpios, irrompibles y a prueba de fugas. Se deben utilizar muestras de orina reciente. Si no se analizan inmediatamente, las muestras se deben conservar refrigeradas durante un periodo inferior a 24 horas. Las muestras se deberán congelar si es preciso conservarlas durante más de 24 horas.
- Las muestras de orina recientes no requieren ningún tratamiento previo especial.
- Puede que haya muestras que presenten turbidez. Se recomienda centrifugar dichas muestras antes de proceder a su análisis.
- No se necesitan aditivos ni conservantes.
- No se debe usar ácido bórico como conservante.
- El pH de las muestras debe oscilar entre 5 y 8. Las muestras con un pH no comprendido en este rango se deben ajustar a él mediante la adición de 1N HCl o 1N NaOH antes del análisis.
- Las muestras deberán estar a una temperatura de 20 °C – 25 °C (68 °F – 77 °F) antes del análisis.
- La adulteración de las muestras de orina puede originar resultados erróneos. Si se sospecha que se ha producido adulteración, obtenga una nueva muestra.
- Las muestras de orina humana se deben preparar y tratar como si existiera riesgo de infección.

Procedimiento

Materiales suministrados

Cartucho de reactivos BENZ Flex®, Referencia K5097

Materiales necesarios que no se suministran

UDAT CAL, Referencia KC510

Materiales de control de calidad

Proceso de análisis

El Sistema Dimension Vista® realiza automáticamente el muestreo, la dispensación de reactivos, la mezcla y el procesamiento. Para obtener más detalles sobre este proceso, consulte el Manual del usuario de Dimension Vista®.

Nota

Se deben llenar de manera uniforme copas de muestra con 1.0 mL de muestra, control o calibrador, utilizando una pipeta automática. No se deben utilizar pipetas de plástico para transferir materiales. De este modo, se mantiene una superficie regular de la copa con respecto a la proporción del volumen de muestra y se minimiza la pérdida de fármaco en la muestra debido a la adherencia de fármacos a la superficie de la copa.

Condiciones del análisis

Volumen de muestra (dispensado en la cubeta)	4 µL
Volumen de reactivo 1 (anticuerpo, NAD, G6P)	98 µL
Volumen de reactivo 2 (conjugado de enzimas)	42 µL
Temperatura	37.0 °C
Tiempo de reacción	5.3 minutos
Longitud de onda	340 y 600 nm
Tipo de determinación	Velocidad

Calibración

Concentración del valor límite	200 ng/mL
Material de calibración	0 ng/mL de lormetazepam Calibrador para Drogas de Abuso (UDAT CAL) de Nivel A Concentración de 100 ng/mL de lormetazepam preparado automáticamente utilizando el Calibrador para Drogas de Abuso (UDAT CAL) de Niveles A y B Concentración de 200 ng/mL de lormetazepam preparado automáticamente utilizando el Calibrador para Drogas de Abuso (UDAT CAL) de Niveles A y B Concentración de 300 ng/mL de lormetazepam preparado automáticamente utilizando el Calibrador para Drogas de Abuso (UDAT CAL) de Niveles A y B 1000 ng/mL de lormetazepam Calibrador para Drogas de Abuso (UDAT CAL) de Nivel B
Niveles de calibración típicos	0, 100, 200, 300 y 1000 ng/mL Valide la calibración analizando un control positivo y otro negativo.
Intervalo de calibración	0-1000 ng/mL
Plan de calibración	5 niveles, n=5
Frecuencia de calibración	Cada 30 días para cualquier lote El intervalo de la calibración se puede ampliar basándose en una verificación aceptable de la calibración.

Se requiere una nueva calibración:

- Para cada nuevo lote de cartuchos de reactivos Flex®
- Después de la realización de importantes tareas de mantenimiento o servicio, si así lo indican los resultados del control de calidad
- Tal como se indica en los procedimientos de control de calidad del laboratorio
- Cuando sea necesario por normativa gubernamental

Control de calidad

Analic, al menos una vez cada día de uso, un control positivo y uno negativo de la concentración de valor límite utilizando un material de control de orina apropiado. Siga los procedimientos internos de CC de su laboratorio si los resultados obtenidos están fuera de los límites aceptables.

Los usuarios deberán seguir las directrices federales, estatales o locales que correspondan relativas a la realización de análisis de controles de calidad.

Resultados:

Los resultados de este análisis deben interpretarse siempre conjuntamente con la historia clínica del paciente, la presentación clínica y otros hallazgos.

Modo cualitativo: Los resultados de un análisis BENZ se pueden considerar cualitativamente como **negativos o positivos** tomando como referencia el valor límite para BENZ. Los resultados **positivos** son exclusivamente preliminares y indican que es probable que la muestra contenga benzodiazepinas. Los resultados **negativos** indican bien que la muestra no contiene benzodiazepinas bien que están presentes benzodiazepinas pero en concentraciones inferiores al valor límite.

Modo semicuantitativo: Los resultados de un análisis BENZ se pueden considerar semicuantitativamente expresando la concentración mediante una unidad numérica (ng/mL) seguida de una designación **negativa o positiva**. El resultado de la concentración expresado en ng/mL representa la concentración acumulada aproximada de fármacos detectados mediante el análisis BENZ. El resultado numérico del modo semicuantitativo se puede utilizar para control de calidad, calibración o solución de problemas con el instrumento. Los resultados semicuantitativos en ng/mL son equivalentes a la concentración del fármaco sólo si la muestra es una muestra estándar que contiene lormetazepam puro. Los resultados BENZ iguales o superiores a la concentración de valor límite se considerarán positivos. Los resultados BENZ inferiores a la concentración de valor límite se considerarán negativos. Los resultados inferiores a la concentración de valor límite indican bien que la muestra no contiene benzodiazepinas bien que están presentes benzodiazepinas pero en concentraciones inferiores al valor límite.

Intervalo de medición analítica (AMR): 30–900 ng/mL

Es el intervalo de los valores del analito que se pueden medir directamente en la muestra sin dilución alguna ni pretratamiento que no forme parte del proceso analítico habitual, y equivale al intervalo del ensayo.

Autodilución (AD): Esta función sólo está disponible para muestras analizadas en el modo semicuantitativo. El volumen de muestra de dilución automática es 12 µL (factor de dilución = 5). Consulte el Manual del usuario de Dimension Vista®.

Limitaciones del procedimiento

El sistema del instrumento para presentar informes incluye alarmas y comentarios que proporcionan al usuario información relativa a los errores de procesamiento del instrumento, información del estado de éste y posibles errores en los resultados de BENZ. Consulte el Manual del usuario de Dimension Vista® para conocer el significado de las alarmas y comentarios de los informes. Cualquier informe que contenga alarmas y/o comentarios se debe tratar siguiendo el manual de procedimiento de su laboratorio y no se debe informar sobre él.

- Un resultado positivo indica la presencia probable de benzodiazepinas, pero no indica ni mide la intoxicación.
- La presencia de benzodiazepinas en la orina sólo es un indicador de la exposición o el uso reciente de benzodiazepinas.
- No tiene que existir necesariamente una correlación entre los efectos psicológicos y fisiológicos de las benzodiazepinas y su concentración en la orina.
- Un resultado BENZ positivo indica la presencia probable del fármaco y de sus metabolitos. El método BENZ no puede cuantificar completamente la concentración de los componentes individuales.
- En la interpretación de resultados, se debe tener en cuenta que las concentraciones en orina varían enormemente en función de la ingesta de líquidos y otras variables biológicas.
- Existe la posibilidad de que otras sustancias y factores no enumerados anteriormente puedan interferir con la prueba y dar lugar a resultados falsos, por ejemplo, errores técnicos o de procedimiento.
- Los resultados NEGATIVOS para muestras con concentraciones inferiores al intervalo del ensayo pueden ir acompañados de un mensaje del tipo "intervalo del ensayo" o "por debajo del intervalo de ensayo". Estos resultados se considerarán NEGATIVOS.
- Los resultados POSITIVOS para muestras con concentraciones superiores al intervalo del ensayo pueden ir acompañados de un mensaje del tipo "intervalo del ensayo" o "por encima del intervalo de ensayo". Estos resultados se considerarán POSITIVOS.

Repetibilidad máxima observada

Las desviaciones estándar (DE) máximas que se esperan en función de los datos recogidos para la repetibilidad (precisión intraserie) utilizando 5 duplicados con la siguiente concentración de lormetazepam son:

Concentración	DE
200 ng/mL de lormetazepam	46 ng/mL

Es posible que el sistema no funcione correctamente si se excede la DE máxima aceptable.

Características específicas de funcionamiento

Los siguientes datos representan el rendimiento típico para el Sistema Dimension Vista®.

Precisión^a

Material ^f	Media ng/mL	Repetibilidad		Intralab	
		DE ng/mL	CV %	DE ng/mL	CV %
Nivel 1 (150 ng/mL)	150	12.6	8	16.3	11
Nivel límite (200 ng/mL)	225	10.9	5	16.8	7
Nivel 2 (250 ng/mL)	267	14.8	6	20.0	7

e. Se utilizó CLSI/NCCLS EP5-A2. Durante 20 días, se analizaron cada día dos ensayos independientes, con dos muestras de prueba para cada material de prueba.

f. Calibradores Syva® Emit® y controles internos.

Resumen de resultados clínicos

Se analizaron 100 muestras de orina natural con el cartucho BENZ Flex® en el Sistema Dimension Vista® (valor límite=200 ng/mL) y con el cartucho BENZ Flex® en el sistema de química clínica Dimension® (valor límite=200 ng/mL). Todas las muestras positivas se analizaron, además, mediante CG/EM.

Cartucho de reactivos BENZ Flex® en el sistema Dimension® (valor límite 200 ng/mL)

		+	-
Cartucho de reactivos BENZ Flex® en el Sistema Dimension Vista® valor límite 200 ng/mL	+	55	0
	-	0	45

CG/EM (valor límite 200 ng/mL)

		+	-
Cartucho de reactivos BENZ Flex® en el Sistema Dimension Vista® valor límite 200 ng/mL	+	56	12*
	-	0	16

*Discrepantes (ng/mL):

CG/EM	Compuesto	Sistema Dimension Vista®
117	Nordiazepam	243
130	Nordiazepam	296
137	Oxazepam	316
135	Nordiazepam	317
148	Oxazepam	424
145	Nordiazepam	368
156	Nordiazepam	463
165	Nordiazepam	539
174	Nordiazepam	581
97	Oxazepam	>900
188	Nordiazepam	742
*	*190 ng/mL de oxazepam *162 ng/mL de desmetildiazepam *88 ng/mL de temazepam	>900

Especificidad^d

Sustancias sin interferencia

Cada uno de los compuestos que se indican a continuación añadidos a orina que contiene lormetazepam a una concentración de +/-25% del valor límite no da una respuesta falsa con respecto al valor límite 200 ng/mL:

Compuesto	Concentración
Acetona	1.0 g/dL
Ácido ascórbico	1.5 g/dL
Bilirrubina	2.0 mg/dL
Creatinina	0.5 g/dL
Etanol	1.0 g/dL
Gammaglobulina	0.5 g/dL
Glucosa	2.0 g/dL
Hemoglobina	115 mg/dL
Albumina de suero humano	0.5 g/dL
Ácido oxálico	0.1 g/dL
Riboflavina	7.5 mg/dL
Cloruro sódico	6.0 g/dL
Urea	6.0 g/dL

‡ Se añadió cada uno de los compuestos que se indican a continuación a la orina libre de fármacos y dio resultados BENZ negativos a la concentración indicada para el valor límite de 200 ng/mL.

Compuesto	Concentración
Acetaminofeno	1000 µg/mL
α-acetil-N,N-dinormetadol (dinor LAAM)	25 µg/mL
I-α-acetilmetadol (LAAM)	25 µg/mL
N-acetilprocainamida (NAPA)	400 µg/mL
Ácido acetilsalicílico	1000 µg/mL
Amitriptilina	1000 µg/mL
d-Anfetamina	1000 µg/mL
Benzoleicgonina	1000 µg/mL
Buprenorfina	100 µg/mL
Cafeína	1000 µg/mL
Cimetidina	1000 µg/mL
Clomipramina	2.5 µg/mL
Clonidina	1000 µg/mL
Codeína	500 µg/mL
Cotinina	100 µg/mL
Ciclobenzaprina	28 µg/mL
Desipramina	800 µg/mL
Difenhidramina	1000 µg/mL
Doxepina	10 µg/mL
2-etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (EDDP)	1000 µg/mL
Fluoxetina	500 µg/mL
Glutetimida	500 µg/mL
Ibuprofeno	1000 µg/mL
Quetamina	100 µg/mL
Ketorolaco trometamina	1000 µg/mL
LSD	10 ng/mL
Meperidina	1000 µg/mL
d-metanfetamina	2 µg/mL

Metacualona	1500 µg/mL
Morfina	1000 µg/mL
Naproxeno	1000 µg/mL
Nortriptilina	750 µg/mL
Fenciclidina	1000 µg/mL
Fenitoína	1000 µg/mL
Prometazina	1000 µg/mL
Propoxifeno	1000 µg/mL
Ranitidina	900 µg/mL
Escopolamina	500 µg/mL
Secobarbital	1000 µg/mL
11-nor- Δ^9 -THC-9-COOH	0.2 µg/mL
Tioridazina	100 µg/mL
Tramadol	100 µg/mL
Tiramina	100 µg/mL
Zidovudina (AZT)	2 mg/mL
Zolpidem	100 µg/mL

Reactividad cruzada ‡

La tabla que se incluye a continuación proporciona los compuestos que este ensayo detecta y los niveles a los que se ha observado que estos compuestos dan una respuesta aproximadamente equivalente a la del valor límite de 200 ng/mL para lormetazepam. Cada concentración representa el nivel de reactividad correspondiente al compuesto cuando se añade a una muestra de orina negativa. Si una muestra contiene más de un compuesto detectado por el ensayo, es posible combinar concentraciones menores de las enumeradas para obtener una tasa aproximadamente equivalente o superior a la del calibrador del valor límite.

Compuesto	Concentración (ng/mL)
Alprazolam	65
7-aminoclonazepam	5300
7-aminoflunitrazepam	930
Bromazepam	630
Clordiazepóxido	3300
Clobazam	260
Clonazepam	210
Clorazepato	^g
Clofazepam	380
Demoxepam	1600
<i>N</i> -Desalquilflurazepam	130
<i>N</i> -Desmetildiazepam	110
Diazepam	70
Estazolam	90
Flunitrazepam	140
Flurazepam	190
Halazepam	110
α -Hidroalprazolam	100
α -Hidroalprazolam glucurónido	110 ^h
1- <i>N</i> -Hidroxiethylflurazepam	150
α -Hidroxitriazolam	130
Ketazolam	100
Lorazepam	600
Glucurónido de lorazepam	>20000 ^g
Medazepam	150
Midazolam	130
Nitrazepam	78
Norclordiazepóxido	4500
Oxazepam	250
Glucurónido de oxazepam	>30000 ^h
Prazepam	90
Temazepam	140
Glucurónido de temazepam	>20000 ^h
Tetrazepam	70
Triazolam	130

g. El clorazepato se degrada rápidamente en el ácido del estómago y se convierte en nordiazepam. El nordiazepam se convierte en oxazepam mediante hidroxilación.

h. El metabolito glucurónido del α -hidroalprazolam presenta una reactividad cruzada con este ensayo. Otros metabolitos de glucurónido como el lorazepam, el oxazepam y el temazepam presentan una reactividad cruzada limitada. Se desconoce la reactividad cruzada de otros metabolitos de glucurónido con este ensayo.

Sensibilidad analítica

La sensibilidad del método BENZ es de 30 ng/mL para el valor límite de 200 ng/mL y representa la concentración más baja de BENZ que se puede distinguir de cero. Esta sensibilidad se define como la concentración de dos desviaciones estándar por encima de 0 ng/mL utilizando el Calibrador de Drogas de Abuso de nivel A (n=20).

‡ El método BENZ (REF. K5097) de Dimension Vista® y el método BENZ (REF. DF97A) de Dimension® utilizan los mismos reactivos en condiciones de reacción equivalentes. Las sustancias con interferencia y reactividad cruzada se realizaron utilizando el método BENZ (REF. DF97A) de Dimension® y los resultados obtenidos son representativos de ambos métodos.

Clave de los Símbolos: Ver hoja adjunta.

Bibliografía: Ver hoja adjunta.

Dimension Vista®, Dimension®, Flex®, Emit® y Syva® son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

©2008 Siemens Healthcare Diagnostics
Reservados todos los derechos.

Bibliography / Literatur / Bibliographie / Bibliografia / Bibliografía:

1. Emit® II Plus Benzodiazepines Assay Instructions for Use, 2000.
2. Hawks RL, Chiang CN. Urine testing for drugs of abuse, NIDA Research Monograph 73, U.S. Government Printing Office, Washington, DC 20402, 1986:24-29.
3. Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA 1999, Third edition pp 39@41 (Biological Hazards), pp 1191-1193 (Drugs of Abuse).
4. Baselt RC, Cravey RH. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Chicago: Year Book Publishers, Inc., 2000: 245 -248.
5. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS Document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542-9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA, 19087-1898 USA, 2004.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.

**Symbols Key
Symbolschlüssel
Explication des Symboles
Interpretazione simboli
Clave de los Símbolos**

Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar



Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad



Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote



Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo



Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleitdokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso



Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabbicante / Fabricante



Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea



Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour "n" tests / Contenido sufficiente per "n" saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos



In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro



Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura



Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consulte las instrucciones de uso



Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril



CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE



Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido




Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución



Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2014-10_EFIS

 Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA

Global Siemens
Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens
Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591
USA
siemens.com/healthcare

