

Auswertung

Ringversuch - BZF 3/15 Benzodiazepine in Serum

Untersuchungszeitraum
01.09. - 28.09.2015



Alle mitgeteilten Daten sind Eigentum der GTFCh.

Mit Ausnahme des jeweiligen Teilnehmer-eigenen Ergebnisses bedarf deren Verwertung und Verwendung insbesondere zu Publikationszwecken der vorherigen Zustimmung der GTFCh. Bei Bedarf wenden Sie sich bitte an die wissenschaftliche Leitung.

Ringversuchsorganisation

ARVECON GmbH
Kleinfeldweg 52
69190 Walldorf

Telefon + 49 6227 6909170
Fax + 49 6227 6909178
E-Mail info@arvecon.de



Zertifiziert nach ISO 9001:2008

Ringversuchsleitung

Dr. Georg Schmitt
Prof. Dr. Gisela Skopp
Universitätsklinikum Heidelberg
Institut für Rechts- und Verkehrsmedizin

Ergebnis-Übersicht

Nachfolgend sind Ihre Ergebnisse im Ringversuch zusammenfassend aufgelistet. Die detaillierten Ergebnisse und weitere Daten zum Ringversuch sind auf den nachfolgenden Seiten aufgeführt.

Substanz	Probe	Zielwert	Akzeptierte Werte	Ihr Ergebnis	z-score	Bestanden
Diazepam	A		181,0 - 413,0	322,0	0,43	ja
Nordiazepam	A	312,0	192,0 - 432,0	242,0	-1,16	ja
Bromazepam	A	102,0	54,0 - 150,0	71,3	-1,27	ja
Clonazepam	A	52,0	26,0 - 78,0	49,2	-0,21	ja
Temazepam	A	61,1	31,3 - 90,9	52,7	-0,56	ja
Alprazolam	A	68,6	35,6 - 101,6	87,1	1,12	ja
Zolpidem	A	180,0	104,0 - 256,0	176,0	-0,10	ja
Flunitrazepam	B	7,56	3,02 - 12,10	9,4	0,81	ja
Norflunitrazepam	B	9,22	3,68 - 14,76	9,4	0,06	ja
7-Aminoflunitrazepam	B	12,0	4,8 - 19,2	11,4	-0,16	ja
Oxazepam	B	253,0	153,0 - 353,0	169,0	-1,68	ja
Midazolam	B	96,1	52,3 - 139,9	95,0	-0,05	ja
Lorazepam	B	137,0	77,0 - 197,0	117,0	-0,66	ja
Zopiclon	B	20,5	8,7 - 32,3	14,7	-0,98	ja
ACP	B	41,3	19,9 - 62,7	44,2	0,27	ja

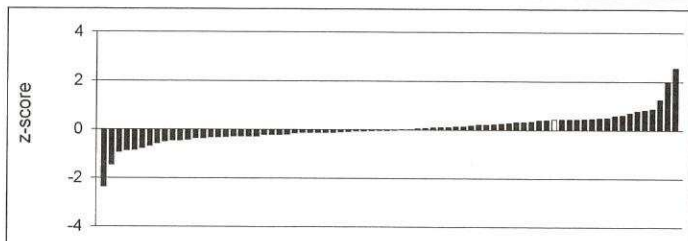
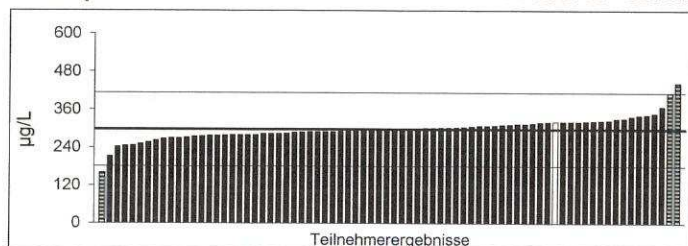
nt = nicht bestimmt

np = nicht nachgewiesen

alle Konzentrationsangaben in µg/L

Diazepam

Probe: A - Serum



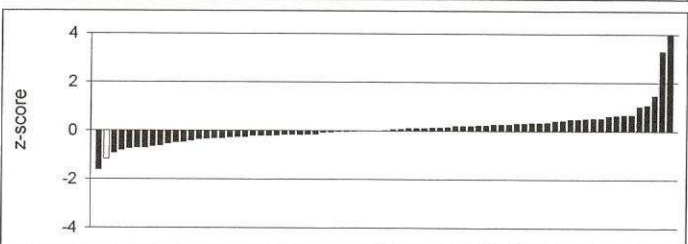
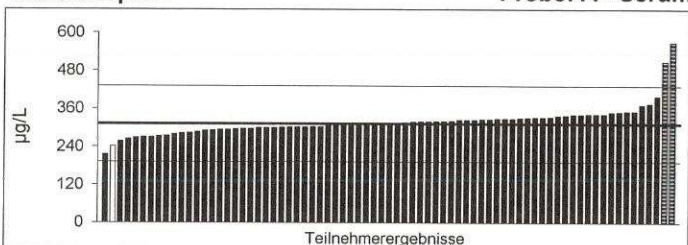
	Gesamt	Methode: LC/MS(/MS)
Gemeldete Werte	77	49
Akzeptierte Werte	73	49
Dotierter Wert	275,0	
Mittelwert	297,0	300,0
Median	295,0	296,0
SD	27,0	26,0
VK	0,09	0,09

Bewertung

Zielwert	297,0	
SD _{RV}	58,0	(Horwitz)
VK	0,20	
Bewertungsgrenzen	181,0 - 413,0	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	322,0	
Abweichung vom ZW	25,0	
z-score	0,43	ok

Nordiazepam

Probe: A - Serum



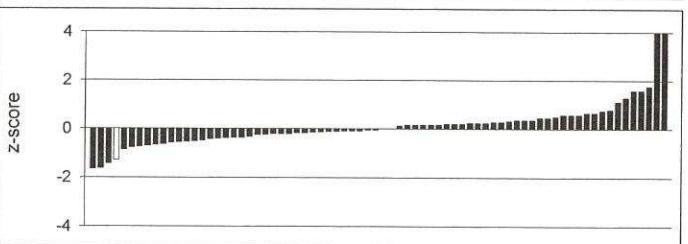
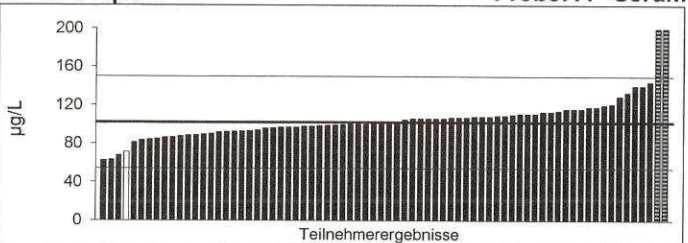
	Gesamt	Methode: LC/MS(/MS)
Gemeldete Werte	76	50
Akzeptierte Werte	73	49
Dotierter Wert	300,0	
Mittelwert	312,0	313,0
Median	312,0	311,0
SD	30,0	31,0
VK	0,10	0,10

Bewertung

Zielwert	312,0	
SD _{RV}	60,0	(Horwitz)
VK	0,19	
Bewertungsgrenzen	192,0 - 432,0	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	242,0	
Abweichung vom ZW	-70,0	
z-score	-1,16	ok

Bromazepam

Probe: A - Serum



	Gesamt	Methode: LC/MS(/MS)
Gemeldete Werte	74	48
Akzeptierte Werte	72	48
Dotierter Wert	100,0	
Mittelwert	102,0	102,0
Median	101,0	104,0
SD	16,0	14,0
VK	0,16	0,14

Bewertung

Zielwert	102,0	
SD _{RV}	24,0	(Horwitz)
VK	0,24	
Bewertungsgrenzen	54,0 - 150,0	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	71,3	
Abweichung vom ZW	-30,7	
z-score	-1,27	ok

Anmerkung

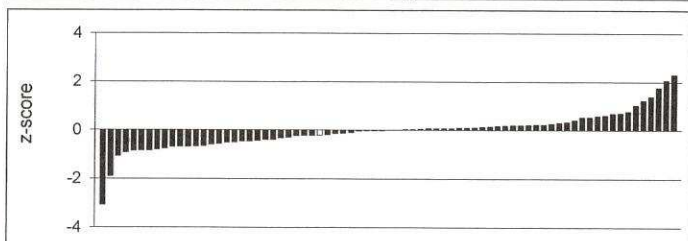
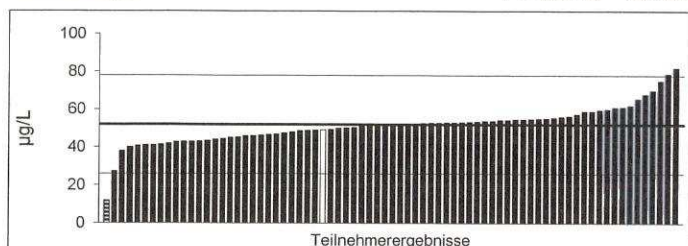
nt = nicht bestimmt
 np = nicht nachgewiesen
 ZW = Zielwert
 SD = Standardabweichung
 SD_{RV} = SD des Akzeptanzbereichs
 VK = Variationskoeffizient

Zielwert
 Bewertungsgrenzen
 Ausreißer
 Ihr Ergebnis



Clonazepam

Probe: A - Serum

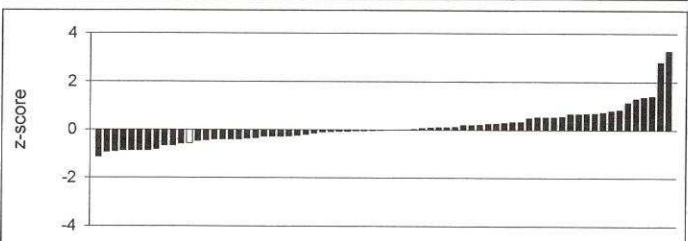
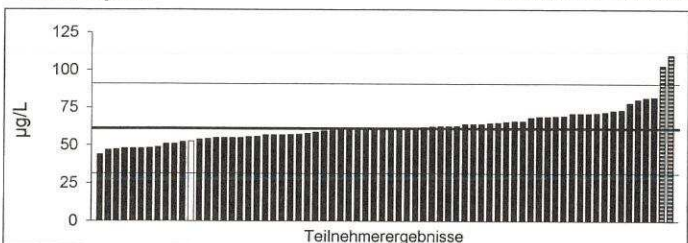


	Gesamt	Methode: LC/MS/MS
Gemeldete Werte	76	49
Akzeptierte Werte	74	49
Dotierter Wert	50,0	
Mittelwert	52,0	52,8
Median	52,0	52,3
SD	9,0	8,2
VK	0,17	0,15

Bewertung		
Zielwert	52,0	
SD _{RV}	13,0	(Horwitz)
VK	0,25	
Bewertungsgrenzen	26,0 - 78,0	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	49,2	
Abweichung vom ZW	-2,8	
z-score	-0,21	ok

Temazepam

Probe: A - Serum

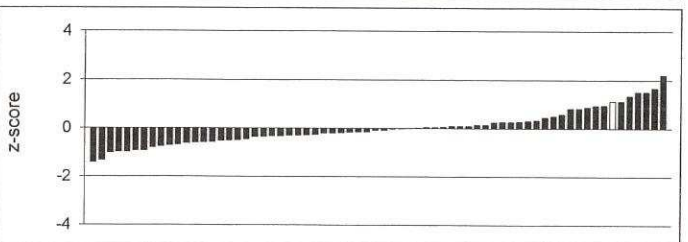
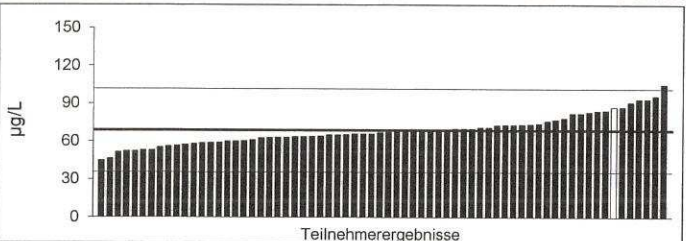


	Gesamt	Methode: LC/MS/MS
Gemeldete Werte	70	49
Akzeptierte Werte	68	49
Dotierter Wert	60,0	
Mittelwert	61,1	61,2
Median	60,8	61,1
SD	8,7	9,4
VK	0,14	0,15

Bewertung		
Zielwert	61,1	
SD _{RV}	14,9	(Horwitz)
VK	0,24	
Bewertungsgrenzen	31,3 - 90,9	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	52,7	
Abweichung vom ZW	-8,4	
z-score	-0,56	ok

Alprazolam

Probe: A - Serum



	Gesamt	Methode: LC/MS/MS
Gemeldete Werte	68	48
Akzeptierte Werte	68	48
Dotierter Wert	65,0	
Mittelwert	68,6	69,7
Median	67,1	69,0
SD	12,1	11,3
VK	0,18	0,16

Bewertung		
Zielwert	68,6	
SD _{RV}	16,5	(Horwitz)
VK	0,24	
Bewertungsgrenzen	35,6 - 101,6	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	87,1	
Abweichung vom ZW	18,5	
z-score	1,12	ok

Anmerkung

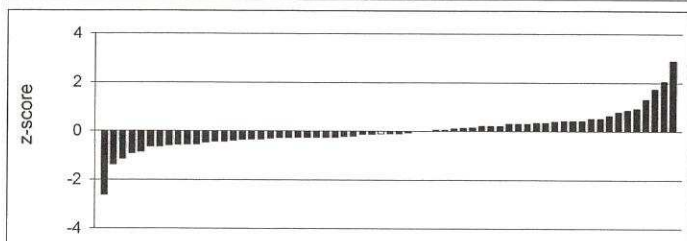
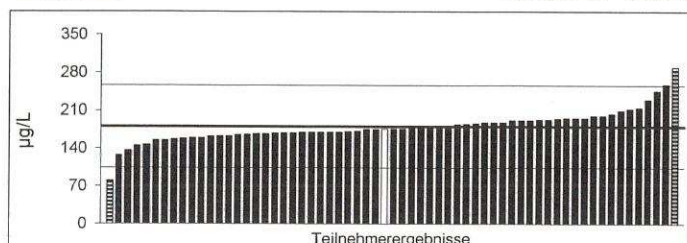
nt = nicht bestimmt
 np = nicht nachgewiesen
 ZW = Zielwert
 SD = Standardabweichung
 SD_{RV} = SD des Akzeptanzbereichs
 VK = Variationskoeffizient

Zielwert
 Bewertungsgrenzen
 Ausreißer
 Ihr Ergebnis



Zolpidem

Probe: A - Serum

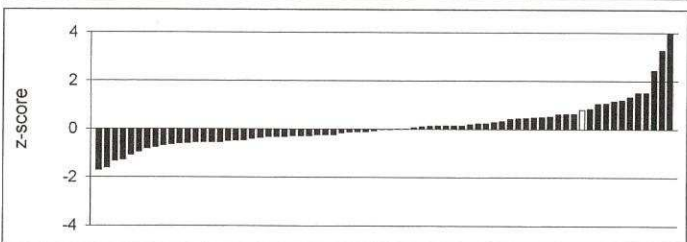
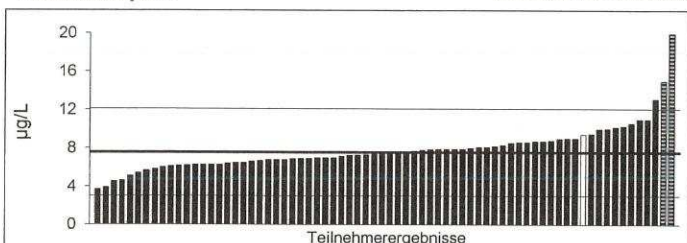


	Gesamt	Methode: LC/MS(/MS)
Gemeldete Werte	63	42
Akzeptierte Werte	61	41
Dotierter Wert	180,0	
Mittelwert	180,0	183,0
Median	176,0	180,0
SD	23,0	26,0
VK	0,13	0,14

Bewertung		
Zielwert	180,0	
SD _{RV}	38,0	(Horwitz)
VK	0,21	
Bewertungsgrenzen	104,0 - 256,0	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	176,0	
Abweichung vom ZW	-4,0	
z-score	-0,10	ok

Flunitrazepam

Probe: B - Serum

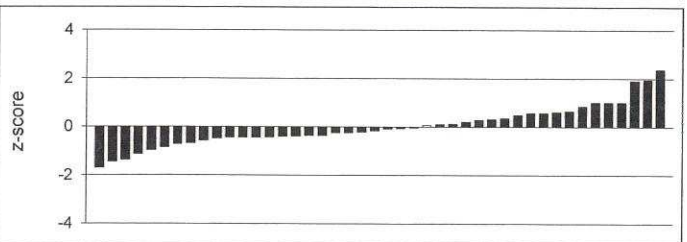
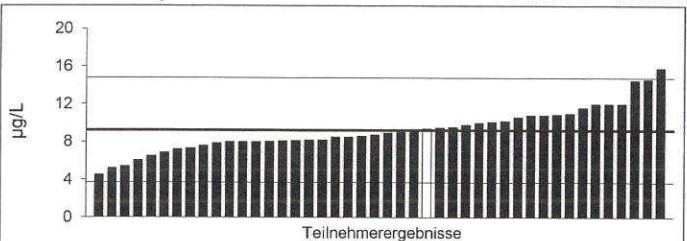


	Gesamt	Methode: LC/MS(/MS)
Gemeldete Werte	74	50
Akzeptierte Werte	70	50
Dotierter Wert	8,00	
Mittelwert	7,56	7,57
Median	7,44	7,50
SD	1,70	1,49
VK	0,22	0,20

Bewertung		
Zielwert	7,56	
SD _{RV}	2,27	(30% ZW)
VK	0,30	
Bewertungsgrenzen	3,02 - 12,10	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	9,4	
Abweichung vom ZW	1,84	
z-score	0,81	ok

Norflunitrazepam

Probe: B - Serum



	Gesamt	Methode: LC/MS(/MS)
Gemeldete Werte	44	33
Akzeptierte Werte	43	33
Dotierter Wert	9,00	
Mittelwert	9,22	#WERT!
Median	8,85	#WERT!
SD	2,39	#WERT!
VK	0,26	#WERT!

Bewertung		
Zielwert	9,22	
SD _{RV}	2,77	(30% ZW)
VK	0,30	
Bewertungsgrenzen	3,68 - 14,76	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	9,4	
Abweichung vom ZW	0,18	
z-score	0,06	ok

Anmerkung

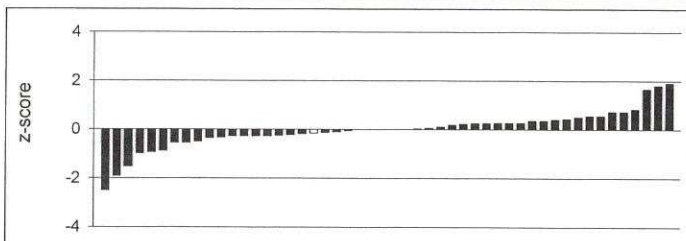
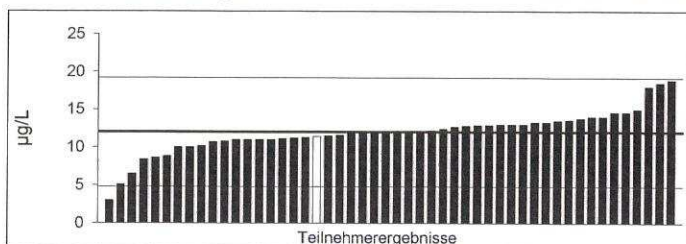
nt = nicht bestimmt
 np = nicht nachgewiesen
 ZW = Zielwert
 SD = Standardabweichung
 SD_{RV} = SD des Akzeptanzbereichs
 VK = Variationskoeffizient

Zielwert
 Bewertungsgrenzen
 Ausreißer
 Ihr Ergebnis



7-Aminoflunitrazepam

Probe: B - Serum

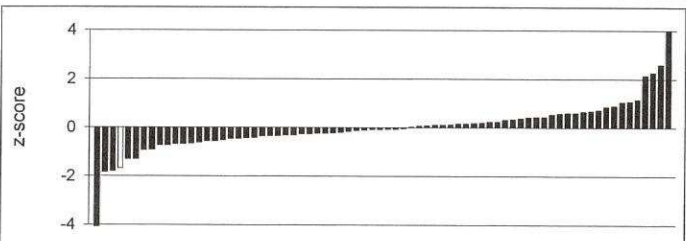
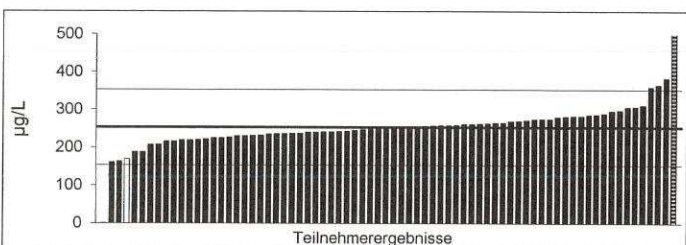


	Gesamt	Methode: LC/MS(/MS)
Gemeldete Werte	51	39
Akzeptierte Werte	50	39
Dotierter Wert	13,0	
Mittelwert	12,0	12,1
Median	12,0	12,1
SD	2,8	2,2
VK	0,23	0,18

Bewertung		
Zielwert	12,0	
SD _{RV}	3,6	(30% SW)
VK	0,30	
Bewertungsgrenzen	4,8 - 19,2	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	11,4	
Abweichung vom ZW	-0,6	
z-score	-0,16	ok

Oxazepam

Probe: B - Serum

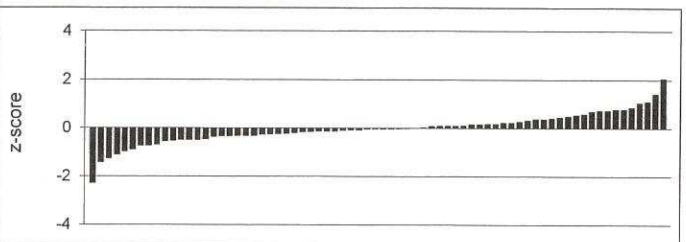
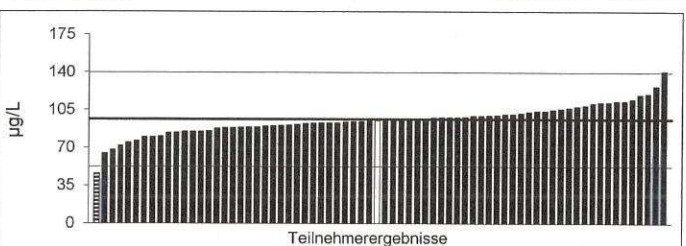


	Gesamt	Methode: LC/MS(/MS)
Gemeldete Werte	74	47
Akzeptierte Werte	72	46
Dotierter Wert	250,0	
Mittelwert	253,0	250,0
Median	250,0	251,0
SD	40,0	39,0
VK	0,16	0,16

Bewertung		
Zielwert	253,0	
SD _{RV}	50,0	(Horwitz)
VK	0,20	
Bewertungsgrenzen	153,0 - 353,0	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	169,0	
Abweichung vom ZW	-84,0	
z-score	-1,68	ok

Midazolam

Probe: B - Serum



	Gesamt	Methode: LC/MS(/MS)
Gemeldete Werte	73	48
Akzeptierte Werte	71	48
Dotierter Wert	85,0	
Mittelwert	96,1	95,6
Median	95,0	95,0
SD	13,1	11,3
VK	0,14	0,12

Bewertung		
Zielwert	96,1	
SD _{RV}	21,9	(Horwitz)
VK	0,23	
Bewertungsgrenzen	52,3 - 139,9	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	95,0	
Abweichung vom ZW	-1,1	
z-score	-0,05	ok

Anmerkung

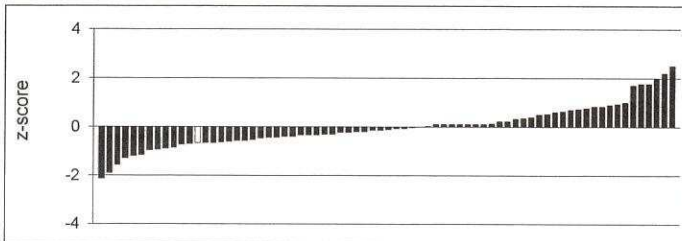
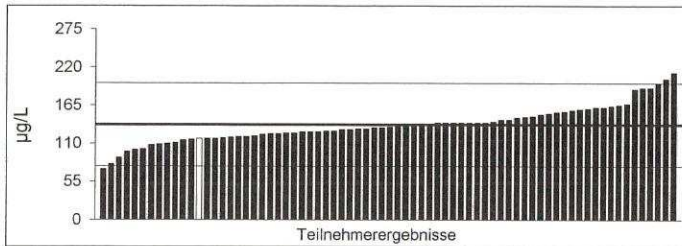
nt = nicht bestimmt
 np = nicht nachgewiesen
 ZW = Zielwert
 SD = Standardabweichung
 SD_{RV} = SD des Akzeptanzbereichs
 VK = Variationskoeffizient

Zielwert
 Bewertungsgrenzen
 Ausreißer
 Ihr Ergebnis



Lorazepam

Probe: B - Serum



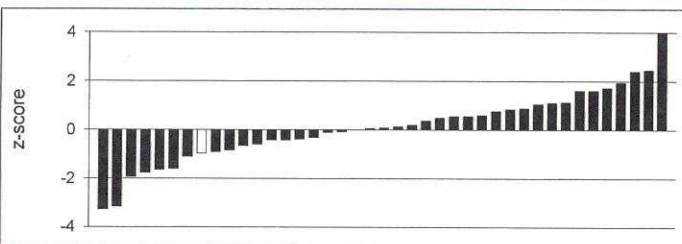
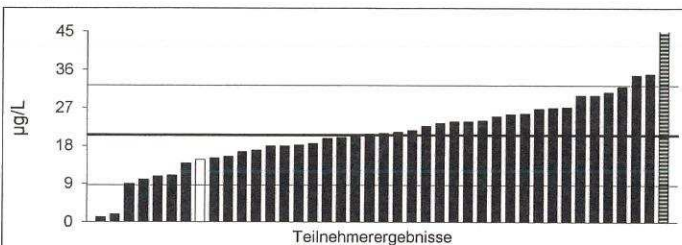
	Gesamt	Methode: LC/MS(/MS)
Gemeldete Werte	73	49
Akzeptierte Werte	73	49
Dotierter Wert	150,0	
Mittelwert	137,0	135,0
Median	134,0	133,0
SD	26,0	23,0
VK	0,19	0,17

Bewertung

Zielwert	137,0	
SD _{RV}	30,0	(Horwitz)
VK	0,22	
Bewertungsgrenzen	77,0 - 197,0	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	117,0	
Abweichung vom ZW	-20,0	
z-score	-0,66	ok

Zopiclon

Probe: B - Serum



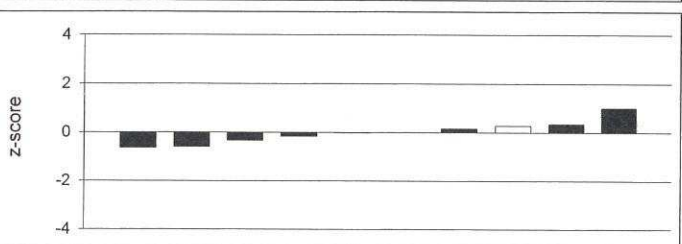
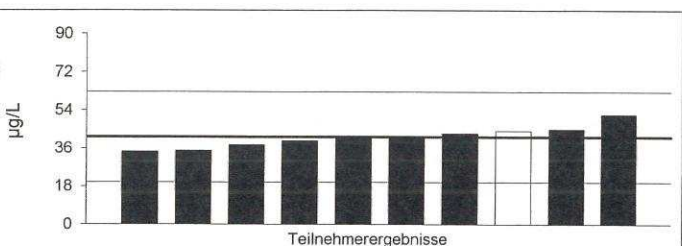
	Gesamt	Methode: LC/MS(/MS)
Gemeldete Werte	44	32
Akzeptierte Werte	40	31
Dotierter Wert	25,0	
Mittelwert	20,5	20,9
Median	20,9	21,0
SD	7,9	8,1
VK	0,39	0,39

Bewertung

Zielwert	20,5	
SD _{RV}	5,9	(Horwitz)
VK	0,29	
Bewertungsgrenzen	8,7 - 32,3	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	14,7	
Abweichung vom ZW	-5,8	
z-score	-0,98	ok

ACP

Probe: B - Serum



	Gesamt	Methode: LC/MS(/MS)
Gemeldete Werte	12	11
Akzeptierte Werte	10	9
Dotierter Wert	40,0	
Mittelwert	41,3	40,1
Median	41,2	41,0
SD	5,2	3,9
VK	0,13	0,10

Bewertung

Zielwert	41,3	
SD _{RV}	10,7	(Horwitz)
VK	0,26	
Bewertungsgrenzen	19,9 - 62,7	(ZW ± 2SD _{RV})
Ihr Ergebnis	44,2	
Abweichung vom ZW	2,9	
z-score	0,27	ok

Anmerkung

nt = nicht bestimmt
 np = nicht nachgewiesen
 ZW = Zielwert
 SD = Standardabweichung
 SD_{RV} = SD des Akzeptanzbereichs
 VK = Variationskoeffizient

Zielwert
 Bewertungsgrenzen
 Ausreißer
 Ihr Ergebnis



ANMERKUNGEN ZUR AUSWERTUNG

Ringversuch: BZF 3/15 – BENZODIAZEPINE IN SERUM
 Untersuchungszeitraum: 01.09. - 28.09.15
 Angemeldete Teilnehmer: 78
 Teilnehmer mit Ergebnissen: 77

AUSWERTUNG DES RINGVERSUCHS

Gegenstand des Ringversuches war die quantitative Bestimmung von Benzodiazepinen und Benzodiazepin-verwandten Wirkstoffen. Wie auf dem Ergebnisformular angemerkt, wurden nur bis zu drei relevante Stellen erfasst.

BEWERTUNGSGRUNDLAGEN

1. Der Zielwert der jeweiligen Substanz wurde aus dem ausreißerfreien Mittelwert der Teilnehmer berechnet (Ausreißer-test nach Grubbs, $\alpha = 5\%$).
2. Der Konzentrationsbereich für eine erfolgreiche Teilnahme wurde aus dem Mittelwert und der Standardabweichung nach Horwitz bestimmt ($MW \pm 2 SD_{\text{Horwitz}}$ bzw. $(|z\text{-score}| \leq 2)$. Für $SD_{\text{Horwitz}} > 30\%$ des Zielwertes wurde die Ringversuchs-standardabweichung auf 30% des Zielwertes begrenzt.
3. Der z-score wurde unter Verwendung der Standardabweichung nach Horwitz berechnet und auf zwei Nachkommastellen abgerundet.

BEURTEILUNG MITTELS Z-SCORE

Der Abstand des Meßergebnisses zum Zielwert wird in z-score angegeben. Er wird auf zwei Nachkommastellen abgerundet und nach folgender Formel berechnet.

$$z\text{-score} = \frac{\text{Ergebnis} - \text{Zielwert}}{SD_{\text{RV}}}$$

Der akzeptierte Bereich für eine erfolgreiche Teilnahme ergibt sich aus $|z\text{-score}| \leq 2$.

Für die z-score-Werte ergibt sich folgendes Bewertungsschema:

- $|z| \leq 2$ Ergebnis zufriedenstellend
 $2 < |z| < 3$ Ergebnis fraglich
 $|z| \geq 3$ Ergebnis unzureichend

Grundsätzlich empfehlen wir allen Teilnehmern, die einen z-score > 2 erzielt haben, den entsprechenden Analysengang bzw. ihre Analysenverfahren zu überprüfen.

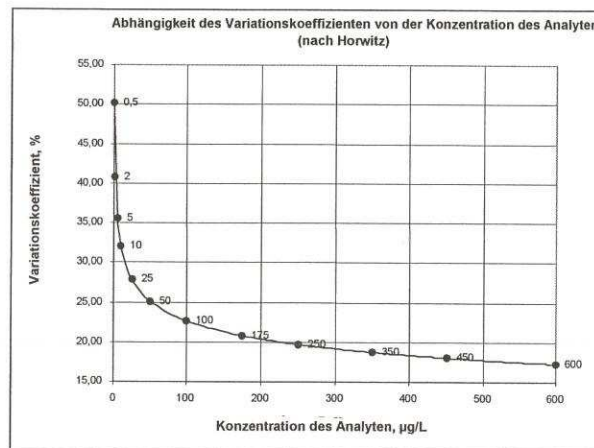
STANDARDABWEICHUNG NACH HORWITZ

Horwitz fand, daß die Variationskoeffizienten der Bestimmungen eine erkennbare Beziehung zum Konzentrationsniveau aufwiesen. Dieser Zusammenhang wird in Näherung durch die *Horwitz-Gleichung* wiedergegeben.

$$VK = 2 \cdot (1 - 0,5 \log C)$$

VK = Variationskoeffizient (%)

C = Konzentration des Analyten (kg/L !)



Lit.: HORWITZ, W. (1982): Evaluation of analytical methods used for regulation of foods and drugs. Anal Chem 54 (1): 67A-76A

BEURTEILUNG DES PROBENMATERIALS

Probleme	Anzahl Teilnehmer	
	Probe A	Probe B
keine	68	68
geringe	3	3
erhebliche	2	2
keine Angabe	4	4

LITERATUR

Die Erstellung des Berichtes erfolgte unter Berücksichtigung von:

- "International Harmonized Protocol for Proficiency Testing of Analytical Laboratories", IUPAC Thompson & Wood: Journal Of AOAC International Vol. 76, No. 4, 1993
- DIN 38402 Teil 41 und 42

ANFRAGEN, REKLAMATIONEN

ARVECON GmbH
 Kleinfeldweg 52
 69190 Walldorf

mherbold@arvecon.de
 Tel. + 49 6227 6909170
 Fax + 49 6227 6909178

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

	Substanz	Anzahl Teilnehmer	Erfolgsquote	Dotierter Wert	Mittelwert	SD _H ¹	VK ²	Bewertungsgrenzen
Probe A	Diazepam	77	74 (96%)	275,0	297,0	58,0	0,20	181,0 - 413,0
	Nordiazepam	76	73 (96%)	300,0	312,0	60,0	0,19	192,0 - 432,0
	Bromazepam	74	72 (97%)	100,0	102,0	24,0	0,24	54,0 - 150,0
	Clonazepam	76	72 (95%)	50,0	52,0	13,0	0,25	26,0 - 78,0
	Temazepam	70	68 (97%)	60,0	61,1	14,9	0,24	31,3 - 90,9
	Alprazolam	68	67 (99%)	65,0	68,6	16,5	0,24	35,6 - 101,6
	Zolpidem	63	60 (95%)	180,0	180,0	38,0	0,21	104,0 - 256,0
Probe B	Flunitrazepam	74	69 (93%)	8,00	7,56	2,27	0,30*	3,02 - 12,10
	Norflunitrazepam	44	43 (98%)	9,00	9,22	2,77	0,30*	3,68 - 14,76
	7-Aminoflunitrazepam	51	49 (96%)	13,0	12,0	3,6	0,30*	4,8 - 19,2
	Oxazepam	74	69 (93%)	250,0	253,0	50,0	0,20	153,0 - 353,0
	Midazolam	73	70 (96%)	85,0	96,1	21,9	0,23	52,3 - 139,9
	Lorazepam	73	70 (96%)	150,0	137,0	30,0	0,22	77,0 - 197,0
	Zopiclon	44	36 (82%)	25,0	20,5	5,9	0,29	8,7 - 32,3
	ACP	12	10 (83%)	40,0	41,3	10,7	0,26	19,9 - 62,7

Alle Konzentrationsangaben in µg/L!

¹ Standardabweichung nach Horwitz

² Variationskoeffizient

* 30% Zielwert

Angewandte Methoden

Substanz	Anzahl Teilnehmer				
	HPLC	LC/MS(/MS)	GC/MS	GC	andere
Diazepam	20	49	4	1	3
Nordiazepam	18	50	4	1	3
Bromazepam	18	48	3	2	3
Clonazepam	20	49	3	1	3
Temazepam	15	49	3	---	3
Alprazolam	14	48	2	1	3
Zolpidem	17	42	3	---	1
Flunitrazepam	16	50	3	2	3
Norflunitrazepam	9	33	---	1	1
7-Aminoflunitrazepam	10	39	2	---	---
Oxazepam	21	47	2	1	3
Midazolam	16	48	4	2	3
Lorazepam	17	49	3	1	3
Zopiclon	9	32	1	1	1
ACP	1	11	---	---	---