

## IVD For in vitro-diagnostikk

### Kun Rx

<b>REF</b>	10016413 (Indiko-sett med 3 x 17 ml)
	100086 (sett med 3 x 17 ml)
	100095 (sett med 65 ml)
	1661230 (sett med 495 ml)

### Tiltenkt bruk

CEDIA™ Cocaine Assay er en medisinsk enhet for in vitro-diagnostikk beregnet på kvalitativ og semikvantitativ bestemmelse av kokainmetabolitter i human urin.

**Det må brukes en spesifikk, alternativt kjemisk metode for å få et bekreftet analyseresultat. Gasskromatografi/massespektrometri (GC/MS) er foretrukket bekreftelsesmetode.<sup>1</sup> Kliniske vurderinger og faglig skjønn må legges til grunn ved all testing for ulovlige narkotiske stoffer, særlig når man benytter foreløpige positive resultater.**

### Sammendrag og forklaring av testen

Kokain (bensoylemetylekognin) utvinnes av plantearten Erythroxylon coca, som dyrkes i store mengder i Sør-Amerika.<sup>2,4</sup>

Kokain er et utbredt rusmiddel i USA.<sup>2,3,5</sup> Kokainmisbruk kan medføre eufori, opphisselse, pratsomhet, årvåkenhet, uro, søvnløshet, hyperaktivitet, paranoia, alvorlig psykose og også selvmord.<sup>2,5,6</sup>

Kokain metaboliseres raskt, og mindre enn 5 % av stoffet utskilles uendret i urinen.<sup>3,5,6</sup> De to hovedmetabolittene, som oppstår ved enzymatisk og ikke-enzymatisk hydrolyse, er bensoylekognin og ekgoninmetylester.<sup>3,5-8</sup> Metabolittene kan påvises i urin i opptil tre uker etter langvarig, tung bruk av kokain.<sup>9,10</sup>

CEDIA Cocaine Assay bruker rekombinant DNA-teknologi (amerikansk patentnr. 4708929) til å produsere et unikt homogent enzymimmunanalyse-system.<sup>11</sup> Analysen er basert på det bakterielle enzymet β-galaktosidase, som er genetisk fremstilt i to inaktive fragmenter. Disse fragmentene gjenforbindes spontant til å danne et fullt aktivt enzym, som i analyseformatet splitter et substrat og genererer en fargeendring som kan måles spektrofotometrisk.

I analysen konkurrerer det narkotiske stoffet i prøven med det narkotiske stoffet konjugert i ett inaktivt fragment av β-galaktosidase om antistoffbindingssteder. Hvis det narkotiske stoffet finnes i prøven, bindes det til antistoffet, slik at de inaktive enzymfragmentene kan danne aktive enzymer. Hvis det narkotiske stoffet ikke finnes i prøven, bindes antistoffet til det narkotiske stoffet konjugert på det inaktive fragmentet. Dette hemmer gjendannelse av inaktive β-galaktosidasefragmenter, og det dannes ikke noe aktivt enzym. Mengden av aktivt enzym som dannes, og resulterende absorpsjonsendringer, er proporsjonal med mengden av narkotisk stoff som finnes i prøven.

### Reagenser

- EA-rekonstitusjonsbuffer:** Inneholder piperazin-N, N-bis [2-etansulfamatsyre], 0,54 µg/ml monoklonale antistoffer fra mus til bensoylekognin, buffersalter, stabilisator og konserveringsmiddel.
- EA-reagens:** Inneholder 0,171 g/l enzymakseptor, buffersalter, detergent og konserveringsmiddel.
- ED-rekonstitusjonsbuffer:** Inneholder piperazin-N, N-bis [2-etansulfamatsyre], buffersalter og konserveringsmiddel.
- ED-reagens:** Inneholder 15,38 µg/l enzymdonor konjugert til bensoylekognin, 1,67 g/l klorofenolrødt-β-D-galaktopyranosid, stabilisator og konserveringsmiddel.

**Ytterligere materialer:** Alternative strekkodeetiketter (kun kat. nr. 100086 og 100095). Se det analysatorspesifikke bruksarket for bruksanvisninger. Tomme analysatorflasker for overhelling av EA/ED-løsning (kat. nr. 100095). Tom analysatorflaske for overhelling av ED-løsning (kun kat. nr. 1661230).

### Ytterligere materialer som er nødvendig (men som ikke følger med):

CEDIA Negative Calibrator  
 CEDIA Multi-Drug Calibrator, Primary Cutoffs eller Primary Clinical Cutoff, (300 ng/ml)  
 CEDIA Multi-Drug Calibrator, Secondary Cutoffs (150 ng/ml)  
 CEDIA Multi-Drug Calibrator, Optional Cutoffs (200 ng/ml)  
 CEDIA Multi-Drug Intermediate Calibrator  
 CEDIA Multi-Drug High Calibrator  
 MGC Primary DAU Control Set (300 ng/ml)  
 MGC Clinical DAU Control Set (300 ng/ml)  
 MGC Select DAU Control Set (150 ng/ml)  
 MGC Specialty DAU Control Set (150 ng/ml)

### ⚠ Forholdsregler og advarsler

#### FARE:

Pulverreagensen inneholder ≤ 56 % w/w bovint albumin serum (BSA) og ≤ 2 % w/w natriumazid. Væskerreagensen inneholder ≤ 1,0 % bovint serum, ≤ 0,3 % natriumazid og ≤ 0,1 % legemiddelspesifikt antistoff (mus).

H317 – Kan utløse en allergisk hudreaksjon.

H334 – Kan gi allergi eller astmasymptomer eller pustevansker ved innånding.

EUH032 – Kontakt med syrer frigjør meget giftig gass.

Unngå å puste inn støv/tåke/damp/sprut. Tilsølte arbeidsklær må ikke fjernes fra arbeidsplassen. Benytt vernehansker/vernebriller/ansiktsskjerm. Ved utilstrekkelig ventilasjon skal åndedrettsvern benyttes. VED HUDKONTAKT: Vask med mye såpe og vann. VED INNÅNDING: Hvis det blir tungt å puste, skal offeret bæres ut i frisk luft og legges i en hvilestilling som gjør det komfortabelt å puste. Ved hudirritasjon eller utslett: Søk legehjelp. Ved symptomer i luftveiene: Kontakt et GIFTINFORMASJONSSENTER eller lege. Vask tilsølte klær før de brukes på nytt. Innhold/holder skal kasseres i henhold til lokale/regionale/nasjonale/internasjonale bestemmelser.

Reagensene inneholder natriumazid. Unngå kontakt med hud og slimhinner. Skyll berørte områder med rikelige mengder vann. Oppsøk lege straks hvis øyet er berørt, eller ved svelging. Natriumazid kan reagere med bly- eller kobberør og kan danne potensielt eksplosive metallazider. Ved kasting av slike reagenser må du alltid skylle med store volumer med vann for å hindre opphoping av azider. Rengjør eksponerte metalloverflater med 10 % natriumhydroksid.

### Klargjøring og oppbevaring av reagens

Se under for klargjøring av løsningene for Hitachi-analysatorene. For alle andre analysatorer, se analysatorspesifikke bruksark. Ta settet ut av kjøleskapet umiddelbart før løsningene skal klagjøres.

Klargjør løsningene i følgende rekkefølge for å minimere risikoen for kontaminering.

**R2 enzymdonorløsning:** Koble flaske 2a (ED-reagens) til flaske 2 (ED-rekonstitusjonsbuffer) med en av de vedlagte adapterne. Bland ved å snu forsiktig på flasken, slik at alt lyofilisert materiale fra flaske 2a overføres til flaske 2. Pass på at det ikke skummer. Koble flaske 2a og adapteren fra flaske 2 og kast dem. Sett hetten på flaske 2, og la den stå ca. 5 minutter ved romtemperatur. Bland på nytt. Noter rekonstitusjonsdatoen på flaskeetiketten.

**R1 enzymakseptorløsning:** Koble flaske 1a (EA-reagens) til flaske 1 (EA-rekonstitusjonsbuffer) med en av de vedlagte adapterne. Bland ved å snu forsiktig på flasken, slik at alt lyofilisert materiale fra flaske 1a overføres til flaske 1. Pass på at det ikke skummer. Koble flaske 1a og adapteren fra flaske 1 og kast dem. Sett hetten på flaske 1, og la den stå ca. 5 minutter ved romtemperatur (15–25 °C). Bland på nytt. Noter rekonstitusjonsdatoen på flaskeetiketten.

**Kat. nr. 100095 – Hitachi-analysator 717, 911, 912 eller 914:** Overfør de rekonstituerte reagensene til tilsvarende tomme 100 ml R1- og R2-flasker som følger med i settet. **Hitachi 917 / P-system for modulær analyse:** Bruk de rekonstituerte reagensene uten flaskeoverføring. Kast de tomme 100 ml-flaskene.

**Kat. nr. 1661230 – Hitachi-analysator 747 / D-system for modulær analyse:** Bruk den medfølgende trakten til å overføre en del av R2-løsningen til den medfølgende tomme R2-løsningsflasken med riktig etikett.

**MERKNAD 1:** Komponentene i dette settet skal brukes som en integrert enhet. Ikke bland komponenter fra ulike partier.

**MERKNAD 2:** Unngå krysskontaminering av reagenser ved å bruke riktig reagenskork på riktig reagensflaske. R2-løsningen skal være guloransje i fargen. Mørkerød eller rødilla farge tyder på at reagensen er forurenset og må kasseres.

**MERKNAD 3:** R1- og R2-løsningene må holde samme temperatur som reagensrommet i analysatoren for analysen utføres. Se det analysatorspesifikke bruksarket for ytterligere informasjon.

**MERKNAD 4:** For å sikre stabiliteten til rekonstituert EA-løsning må det beskyttes mot langvarig og kontinuerlig eksponering for sterkt lys.

Reagensene skal oppbevares ved 2–8 °C. **MÅ IKKE FRYSES.** Se utløpsdatoen på esken eller flaskeetikettene med hensyn til stabiliteten til de uåpnede komponentene.

**R1-løsningen:** 60 dager nedkjølt i analysator eller ved 2–8 °C.

**R2-løsningen:** 60 dager nedkjølt i analysator eller ved 2–8 °C.

## Innhenting og håndtering av prøvemateriale

Samle urinprøver i glass- eller plastbeholdere. Vær nøye med å bevare den kjemiske integriteten til urinprøven fra innhentingstidspunktet til analysen utføres.

Prøver som er holdt ved romtemperatur og ikke gjennomgår første test innen 7 dager<sup>12</sup> etter ankomst på laboratoriet, kan plasseres i en sikker kjøleenheter ved 2 til 8 °C i to måneder.<sup>13</sup> For lengre lagring før analyse eller retensjon etter analyse kan urinprøver lagres ved -20 °C.<sup>13,14</sup>

Laboratorier som følger SAMHSA obligatoriske retningslinjer må se kravene i SAMHSA «Short-Term Storage» (korttidslagring) og «Long-Term Storage» (langtidslagring).<sup>15</sup>

For å beskytte integriteten av prøven må du ikke fremkalle skumdannelse. Unngå gjentatt frysing og tining. Pipetterte prøver skal holdes fri for store rester. Det anbefales at svært uklare prøver sentrifugeres før analyse. Frosne prøver må tines og blandes før analyse. Forfalskning av urinprøven kan føre til uriktige resultater. Hvis forfalskning mistenkes, må du ta en ny prøve og sende begge prøvene til laboratoriet for testing.

**Alle urinprøver skal behandles som om de er potensielt smittefarlige.**

## Analyseprosedyre

Kjemiske analyseapparater som kan opprettholde en konstant temperatur, pipettere prøver, blande reagenser, måle enzymrater og beregne reaksjonen nøyaktig, kan brukes til å utføre denne analysen. Bruksark med spesifikke instrumentparametere er tilgjengelig fra Microgenics, en del av Thermo Fisher Scientific.

Ytterligere strekkodeetiketter leveres for semikvantitativ bestemmelse kun med 17 ml- og 65 ml-settet. Sett på de riktige etikettene over etikettene på hver flaske.

## Kvalitetskontroll og kalibrering<sup>6</sup>

### Kvalitativ analyse

For **kvalitativ analyse** av prøver: Bruk Multi-Drug Calibrator, Primary Cutoffs, Primary Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs eller Secondary Cutoffs (avhengig av valgt grensepunkt) til å analysere resultatene. Se det analysatorspesifikke bruksarket.

### Semikvantitativ analyse:

For **semikvantitativ analyse** av prøver: Bruk Multi-Drug Calibrator, Primary Cutoffs, Primary Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs eller Secondary Cutoffs (avhengig av valgt grensepunkt) sammen med Negative Calibrator og Multi-Drug Intermediate Calibrator og Multi-Drug High Calibrator til å analysere resultatene.

I henhold til god laboratoriepraksis skal kontroller kjøres hver dag det testes pasientprøver, og hver gang det utføres kalibrering. Det anbefales at to nivåer av kontrollene kjøres, det ene 25 % over grensen og det andre 25 % under grensen. Bruk CEDIA Multi-Drug Control Set, Clinical Control Set eller Optional Control Set (grense: 300) eller Specialty Control Set (grense: 150) for kvalitetskontroll. Kalibrer testene på nytt hvis det skiftes reagenser eller hvis kontrollresultatene ligger utenfor etablerte grenseverdier. Hvert laboratorium bør etablere sine egne kontrollrutiner. Baser vurdering av kvalitetskontroll på verdiene som du fikk for kontrollene, som bør være innenfor de spesifiserte grensene. Hvis det oppdages trender eller plutselige forandringer i verdiene, bør alle driftsparametre gjennomgås. Kontakt teknisk kundestøtte for ytterligere assistanse. Alle påkrevde kvalitetskontroller skal utføres i samsvar med lokale, regionale og/eller nasjonale bestemmelser og godkjenningsskrav.

## Resultater og forventede verdier

### Kvalitative resultater

Multi-Drug Calibrator, Primary Cutoffs eller Secondary Cutoffs (avhengig av valgt grensepunkt) brukes som referanse ved påvisning av positive og negative prøver. Prøver som viser en responsverdi som er lik eller større enn responsverdien som er oppnådd med kalibratoren, anses som positive. Prøver som viser en responsverdi som er mindre enn verdien som er oppnådd med kalibratoren, anses som negative. Se det analysatorspesifikke bruksarket for ytterligere informasjon.

### Semikvantitative resultater

Multi-Drug Calibrator, Primary Cutoffs, Primary Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs eller Secondary Cutoffs, brukt sammen med Negative Calibrator og Multi-Drug Intermediate Calibrator og Multi-Drug High Calibrator, kan brukes til å beregne relativ konsentrasjon av kokainmetabolitter. Se det analysatorspesifikke bruksarket for detaljert informasjon.

Vær nøye ved rapportering av konsentrasjonsresultater siden det er mange faktorer, f.eks. væskeinntak og andre biologiske faktorer, som kan påvirke et urintestresultat.

## Begrensninger

1. Et positivt testresultat indikerer tilstedeværelse av kokainmetabolitter; det indikerer eller måler ikke beruselse.
2. Andre stoffer og/eller faktorer som ikke er oppgitt her, kan forstyrre testen og skape feilaktige resultater (f.eks. tekniske eller prosedyrelaterede feil).

## Spesifikke ytelseegenskaper

Typiske ytelseresultater for Hitachi 717-analyseapparatet vises nedenfor.<sup>17</sup> Resultatene som oppnås i ditt laboratorium, kan avvike fra disse dataene.

## Presisjon

Målte presisjonsundersøkelser som brukte pakke reagenser og kalibratorer, oppnådde de følgende resultatene i mA/min med en Hitachi 717-analysator ved å bruke NCCLS-modifiserte retningslinjer for eksperimentreproduksjon.

	Nøyaktighet innen kjøring				Total presisjon			
	150	225	300	375	150	225	300	375
ng/ml	150	225	300	375	150	225	300	375
n	120	120	120	120	120	120	120	120
$\bar{x}$	292,6	333,4	363,6	387,3	292,6	333,4	363,6	387,3
SD	4,15	3,36	3,32	3,21	13,6	8,91	9,69	10,47
%CV	1,4	1,0	0,9	0,8	4,7	2,7	2,7	2,7

## Nøyaktighet

Fem hundre og nitti urinprøver ble analysert med CEDIA Cocaine Assay på Hitachi 717-analysatoren med en kommersielt tilgjengelig EIA-metode for kokainmetabolitter som referanse. Resultatene ble som følger:

	A. 150 ng/ml grensepunkt CEDIA		B. 300 ng/ml grensepunkt CEDIA	
	+	-	+	-
EIA	94	2*	87	5†
	0	494	0	498

\* Begge prøvene ble testet med GC/MS og ble funnet å inneholde henholdsvis 22 og 94 ng/ml bensoylekgonin.  
† Alle de fem prøvene ble testet med GC/MS. Fire prøver ble funnet å inneholde 22–10 ng/ml bensoylekgonin.  
Den femte prøven ble funnet å inneholde 169 ng/ml bensoylekgonin.

## Spesifisitet

Følgende overordnede forbindelser og metabolitter ga følgende prosent resultater med kryssreaktivitet ved testing med CEDIA Cocaine Assay, med 300 ng/ml-grenseverdien:

Konsentrasjon av	forbindelse testet (ng/ml)	% kryssreaktivitet
Bensoylekgonin	300	100
Kokaetylen	312	57
Kokain	315	54
Ekgonin	10 000	1,1
Ekgoninmetylester	10 000	< 0,1

Strukturelt urelaterete forbindelser ble testet med CEDIA Cocaine Assay, med 300 ng/ml-grenseverdien, og ga et negativt resultat ved testing ved konsentrasjonene nedenfor.

Forbindelse	ng/ml	Forbindelse	ng/ml
Acetaminofen	500 000	Levothyroxin (T4)	50 000
Acetylsalisylsyre	500 000	Metadon	500 000
Amoxicillin	100 000	Metamfetamin	500 000
Amfetamin	500 000	Morfin	100 000
Captopril	500 000	Nifedipin	500 000
Klordiazepoksid	100 000	Fensyklidin	500 000
Cimetidin	500 000	Fenobarbital	500 000
Kodein	500 000	Propoksifen	500 000
Diazepam	500 000	Ranitidin	500 000
Digoksin	100 000	Salisylsyre	500 000
Enalapril	500 000	Secobarbital	500 000
Fluoksetin	500 000	11-nor- $\Delta^9$ -THC-COOH	10 000
Ibuprofen	500 000	Verapamil	500 000

Ingen interferens ble observert fra de følgende stoffene som ble lagt til de normale endogene konsentrasjonene i urin, når de ble testet med CEDIA Cocaine Assay:

Stoff	Konsentrasjon	Stoff	Konsentrasjon
Aceton	≤ 1,0 g/dl	Hemoglobin	≤ 0,3 g/dl
Asorbinsyre	≤ 0,15 g/dl	Humant serumalbumin	≤ 0,5 g/dl
Kreatinin	≤ 0,5 g/dl	Oksalsyre	≤ 0,1 g/dl
Etanol	≤ 1,0 g/dl	Riboflavin	≤ 7,5 mg/dl
Galaktose	≤ 10 mg/dl	Natriumklorid	≤ 6,0 g/dl
γ-globulin	≤ 0,5 g/dl	Urea	≤ 2,0 g/dl
Glukose	≤ 1,5 g/dl		

#### Følsomhet

For kvalitativ analyse var grensen for registrering (LOD) 6 ng/ml og 13 ng/ml for henholdsvis 150 ng/ml- og 300 ng/ml-grenseverdien.

Forsemikvantitativ analyse var grensen for registrering (LOD) 13,2 ng/ml og 19,5 ng/ml for henholdsvis 150 ng/ml- og 300 ng/ml-grenseverdien.

#### Referanser

1. Hawks RL. Analytical methodology. In: Hawks, RL, Chiang, CN, eds. Urine Testing for Drugs of Abuse. NIDA Research Monograph 1986, 73: 30–41.
2. Gawin FH, Ellinwood EH Jr. Cocaine and other stimulants: Actions, abuse, and treatment. N. Engl. J. Med. 1988, 318: 1173–1182.
3. Jatlow, PI. Drugs of abuse profile: Cocaine. Clin. Chem. 1987, 33 (suppl): 66B–71B.
4. Bouknight LG, Bouknight RR. Cocaine - A particularly addictive drug. Postgrad. Med. 1988; 83: 115–124, 131.
5. Benowitz, NL. Clinical pharmacology and toxicology of cocaine. Pharmacol. & Toxicol. 1993; 72: 3–12.
6. Jones RT. The pharmacology of cocaine. In: Grabowski, J. ed. Cocaine: Pharmacology, Effects and Treatment of Abuse. NIDA Research Monograph. 1984; 50: 34–53.
7. Ambre J. Urinary excretion of cocaine and metabolites in humans: A kinetic analysis of published data. J. Anal. Toxicol. 1985; 9: 241–245.
8. Ambre J, Ruo TI, Nelson J, Belknap S. Urinary excretion of cocaine, benzoylecgonine and ecgonine methyl ester in humans. J. Anal. Toxicol. 1988; 12: 301–306.
9. Weiss RD, Gawin, FH. Protracted elimination of cocaine metabolites in long-term, high-dose cocaine abusers. Am. J. Med. 1988, 85: 879–880.
10. Burke WM, et al. Prolonged presence of metabolite in urine after compulsive cocaine use. J. Clin. Psychiatry. 1990; 51:145–148.
11. Henderson DR, Friedman SB, Harris JD et al. CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. Clin. Chem. 1986; 32: 1637–1641.
12. Kiszka M, Buszewicz G, Mađro R. This article is based on a presentation given at the 11th Meeting of the Polish Society of Forensic Medicine and Criminology, Łódź, 1998.
13. Gonzales E, Ng G, Pesce A, West C, West R, Mikel C, Llaatyshv S, Almazan P. Stability of pain-related medications, metabolites and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* 416: (2013) 30–35.
14. C52-A2, Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (April 2007).
15. *Notice of Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program: Final Guidelines; Federal Register*, Substance Abuse and Mental Health Administration (SAMHSA), (1994) 110 (June 9):11983.
16. Data on traceability are on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.
17. Data på fil hos Microgenics Corporation, en del av Thermo Fisher Scientific.

#### Ordliste:

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



Microgenics Corporation  
46500 Kato Road  
Fremont, CA 94538 USA  
Kundestøtte og teknisk  
støtte for USA:  
1-800-232-3342



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



Oppdateringer knyttet til pakningsvedlegg finner du på:  
[www.thermofisher.com/diagnostics](http://www.thermofisher.com/diagnostics)

#### Andre land:

Ta kontakt med din lokale Thermo Fisher Scientific-representant.

10006475-7-NO  
2019 06

thermo  
scientific