

**IVD** For in vitro-diagnostikk

Kun Rx

**REF** 10016429 (3 stk. Indiko Kit 17 ml)  
100089 (3 stk. sett med 17 ml)  
100098 (sett med 65 ml)  
1661248 (sett med 495 ml)

## Tiltent bruk

CEDIA™ Opiate Assay er et in vitro-diagnostisk medisinsk utstyr beregnet for kvalitativ og semikvantitativ analyse av opiatier i menneskelig urin.

**Analysen gir bare et foreløpig analytisk testresultat. Det må brukes en spesifikk, alternativ kjemisk metode for å få et bekreftet analyseresultat. Gasskromatografi/massespektrometri (GC/MS) og er den foretrukne bekreftelsesmetoden.<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

Opium er hentet fra umodne belger av opiumvalmuen *Papaver somniferum*.<sup>2,3</sup> Morfin og kodein er naturlig forekommende alkaloider av opium.<sup>2,4</sup> Begge har allmenn akseptert medisinsk bruk, hovedsakelig som analgetikum, men begge medikamenter kan bli misbrukt.<sup>2,6</sup> Heroin er en sammensetning som er syntetisert fra morfin, og er det oftest misbrukte opiatet.<sup>7</sup>

Opiater (morfin, kodein og heroin) omsettes raskt i kroppen, og det viktigste stedet for denne omsetningen er leveren.<sup>4,8</sup> Morfin skiller ut i urin som konjugert morfin, fri morfin og spor av andre metabolitter.<sup>3,4,8</sup> Kodein skiller ut i urin som fri og konjugert kodein.<sup>2,5</sup> Etter administrasjon av kodein kan total kodein elimineres raskere enn total morfin, slik at noen urinprøver fra kodeinbrukere kun viser tilstedeværelse av total morfin i forhold til total kodein på mer enn én.<sup>3,5,7</sup> Heroin omsettes raskt i helblod til 6-monoacetylmorfin, som deretter hydrolyseres til konjugert morfin i leveren.<sup>3,6</sup> Det skiller ut i urin hovedsakelig som konjugert morfin, men også i små mengder som fri morfin og 6-monoacetylmorfin.<sup>3,6</sup> Avhengig av dose og følsomheten til den analytiske metoden kan total morfin bli funnet i urinen opp til 72 timer etter siste administrasjon av morfin, kodein eller heroin.<sup>3,5,7,8</sup>

CEDIA Opiate Assay bruker rekombinant DNA-teknologi til (patentnr. 4708929 i USA) til å produsere et unikt, homogent enzymimmunosanalyse-system.<sup>9</sup> Analysen er basert på det bakterielle enzymet  $\beta$ -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 stoffet som er konjugert i ett inaktivt fragment av  $\beta$ -galaktosidase, om antistoffbindingssteder. Hvis det finnes narkotisk stoff i prøven, bindes den til antistoffet, slik at de inaktive enzymfragmentene kan danne aktive enzymer. Hvis det ikke finnes narkotisk stoff i prøven, bindes antistoffet til stoffet som er konjugert på det inaktive fragmentet. Dette hemmer gjendannelse av inaktive  $\beta$ -galaktosidasefragmenter, og det dannes ikke noe aktivt enzym. Mengden aktivt enzym som dannes, og resulterende absorptionsendringer, er proporsjonal med mengden av narkotisk stoff som finnes i prøven.

## Reagenser

- EA-rekonstitusjonsbuffer:** Inneholder sitratbuffer, 3  $\mu$ g/ml mus monoklonale antistoffer til opiatier, buffersalter, stabilisator og konserveringsmiddel.
- EA-reagens:** Inneholder 0,171 g/l enzymakseptor, buffersalter og konserveringsmiddel.
- ED-rekonstitusjonsbuffer:** Inneholder fosfatbuffer, buffersalter og konserveringsmiddel.
- 2a enzymdonorreagens:** Inneholder 23,3  $\mu$ g/l enzymdonor konjugert til morfin, 1,67 g/l klorofenolrød- $\beta$ -D-galaktopyranosid, stabilisator og konserveringsmiddel.

**Andre materialer:** Alternative strekkodeetiketter (kat. nr. 100089 og 100098). Tomme analysatorflasker for å helle over EA/ED-løsning (kat. nr. 100098). Tom analysatorflasker for å helle over ED-løsning (kat. nr. 1661248).

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

CEDIA Negative Calibrator  
CEDIA Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoffs,  
Secondary Cutoffs, or Optional Cutoffs, (300 ng/ml)  
CEDIA Multi-Drug Intermediate Calibrator  
CEDIA Multi-Drug High Calibrator  
CEDIA Multi-Drug Clinical Control Set, Speciality Control Set or Optional Control Set

## ⚠ Forholdsregler og advarsler

**FARE:** Pulverreagens inneholder  $\leq 56\%$  w/w bovint serumalbumin (BSA) og  $\leq 2\%$  w/w natriumazid. Væskerreagens inneholder  $\leq 1,0\%$  bovint serum,  $\leq 0,3\%$  natriumazid og  $\leq 0,1\%$  legemiddelspesifikt antistoff (mus).

H317 – Kan forårsake allergisk hudreaksjon.

H334 – Kan forårsake allergi- eller astmasymptomer eller pustebeviser ved innånding.

EUH032 – Kontakt med syrer frigjør veldig 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.

## Klargjøring og oppbevaring av reagens

Ta settet ut av kjøleskapet umiddelbart før løsningene skal klargjøres. Klargjør løsningene i følgende rekkefølge for å minimere mulig kontaminasjon:

**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 (15–25 °C). Bland på nytt. Noter rekonstitueringsdatoen 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 rekonstitueringsdatoen på flaskeetiketten.

**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 før analysen utføres. Se det analysatorspesifikke bruksarket for ytterligere informasjon.

**MERKNAD 4:** For å sikre stabiliteten til rekonstituert EA-reagens må den 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 prøvematerialer

Samle urinprøver i glass- eller plastbeholdere.

Prøver som er holdt ved romtemperatur og ikke gjennomgår første test innen 7 dager<sup>10</sup> etter ankomst på laboratoriet, kan plasseres i en sikker kjøleenhed ved 2 til 8 °C i to måneder.<sup>11</sup> For lengre lagring før analyse eller retensjon etter analyse kan urinprøver lagres ved –20 °C.<sup>11,12</sup>

Laboratorier som følger SAMHSA obligatoriske retningslinjer må se kravene i SAMHSA «Short-Term Storage» (korttidslagring) og «Long-Term Storage» (langtidslagring).<sup>13</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.

Andre strekkodeetiketter er tilgjengelig for semikvantitativ bestemmelse kun med settene på 17 og 65 ml. For bruk merker du hver flaske med riktig etikett.

## Kvalitetskontroll og kalibrering<sup>14</sup>

### Kvalitativ analyse

For kvalitativ analyse av prøver bruker du Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoff, Optional Cutoffs eller Secondary Cutoffs for å analysere resultatene. Se analysatorens spesifikke bruksark.

### Semikvantitativ analyse

For semikvantitativ analyse av prøver bruker du Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs eller Secondary Cutoffs, sammen med Negative, Multi-Drug Intermediate og High Calibrators for å analysere resultatene.

I henhold til god laboratoriepraksis skal kontroller testes hver dag det testes pasientprøver og hver gang det utføres kalibrering. Det anbefales at to nivåer av kontrollene kjøres: ett 25 % over grenseverdien, og den andre 25 % under grenseverdien. Bruk CEDIA Multi-Drug Clinical Control Set, Specialty Control Set eller Optional Control Set for kvalitetskontroll. Kalibrer testene på nytt hvis det skiftes reagenser eller hvis kontrollresultatene ligger utenfor etablerte grenseverdier. Hvert laboratorium bør etablere sine egne kontrollrutiner. Grunnleggende vurdering av kvalitetskontroll på verdiene for kontrollene, som bør ligge innenfor angitte grenser. Hvis noen trender eller plutselige forskyvninger i verdiene registreres, må du gjennomgå alle driftsparametre. Ta kontakt med 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 Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs eller Secondary Cutoffs (som hver inneholder 300 ng/ml morfin) brukes som en referanse for å skille mellom positive og negative prøver. Prøver som viser en responsverdi som er lik eller større enn responsverdien som er oppnådd med grenseverdikalibratoren, anses som positive. Prøver som viser en responsverdi som er mindre enn responsverdien som er oppnådd med grenseverdikalibratoren, anses som negative. Se det analysatorspesifikke bruksarket for ytterligere informasjon.

### Semikvantitative resultater

Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs or Secondary Cutoffs, sammen med Negative og Multi-Drug Intermediate og High Calibrators, kan brukes til å beregne relative konsentrasjon av opiat.

Vær forsiktig når du rapporterer konsentrasjonsresultater siden det er mange andre faktorer som kan påvirke et urintestresultat, som væskeinntak og andre biologiske faktorer.

## Begrensninger

1. Et positivt testresultat indikerer tilstedeværelse av opiat – det indikerer eller måler ikke beruselse.
2. Valmuefrø kan inneholde opiat, og inntak av produkter som inneholder valmuefrø kan føre til et positivt testresultat.<sup>15, 16</sup>
3. Andre stoffer og/eller faktorer som ikke er oppført, kan forstyrre testen og forårsake falske resultater (f.eks. tekniske eller prosedyremessige feil).
4. Når den semikvantitative prosedyren er utført, vil resultatene av CEDIA Opiate Assay kun vise omtrentlig akkumulerte konsentrasjoner av medikamentet som testes.

## Spesifikke ytelseegenskaper

Typiske ytelsesdata for Hitachi 717-analyseapparatet vises nedenfor.<sup>17</sup> Resultatene som oppnås i ditt laboratorium, kan avvike fra disse dataene. Se de respektive analysatorens bruksark for andre analysatorspesifikke ytelsesresultater.

### Presisjon

Målte presisjonsstudier, som bruker pakkede reagenser og kalibratorer, ga følgende resultater i mA/min med en Hitachi 717-analysator som bruker retningslinjer for NCCLS-endret replikeringseksperiment.

	Innenfor-serie-presisjon			Total presisjon		
ng/ml	225	300	375	225	300	375
n	120	120	120	120	120	120
$\bar{x}$	269,8	316,8	361,4	269,8	316,8	361,4
SD	4,23	4,54	4,84	11,38	15,04	15,27
%CV	1,6	1,4	1,3	4,2	4,8	4,2

## Nøyaktighet

Seks hundre urinprøver ble analysert med CEDIA Opiate Assay på Hitachi 717-analysatoren ved bruk av Syva Emit® II Opiate Assay (referansem metode). Resultatene ble som følger:

		CEDIA	
		+	-
Emit® II	+	100	0
	-	3*	497

Følsomhet 100 %  
Spesifisitet 99,4 %

\*2 av 3 prøver ble testet ved GC/MS og ble funnet å inneholde henholdsvis 227 og 241 ng/m total morfin. Den tredje prøven ble testet av Emit® II semikvantitativt protokoll og gav en konsentrasjon på 196 ng/ml. Prøven ble testet ved GC/MS og ble funnet å inneholde høye konsentrasjoner av imipramin og dets metabolitter.

## Spesifisitet

Følgende overordnede forbindelser og metabolitter, ved testing med CEDIA Opiate Assay, ga følgende prosent kryssreaktivitet:

Konsentrasjon av	% kryssreaktivitet
Morfin	100
Kodein	125
Diacetylmorfin	67
Dihydrokodein	62
Hydrokodon	59
Hydromorfon	66
Imipramin	1,6
Morfin-3-glukuronid	94
Morfin-6-glukuronid	57
6-monoacetylmorfin	81
Petidin	0,2
Oksymorfon	1,9
Oksykodon	3,1

Høye konsentrasjoner av rifampicin kan føre til et falskt positivt resultat. En konsentrasjon på 100 000 µg/ml floksin kan føre til et positivt resultat.

Strukturelt relaterte forbindelser ble testet med CEDIA Opiate Assay og gav en negativ respons ved testing i konsentrasjoner som er oppført nedenfor.

Konsentrasjon av	ng/ml	Konsentrasjon av	ng/ml
Acetaminofen	500 000	Tyroksin	50 000
Acetylsalisylsyre	500 000	Metadon	500 000
Amoxicillin	100 000	Metamfetamin	500 000
Amfetamin	500 000	Nifedipin	500 000
Bensoylekgonin	500 000	Fensyklidin	500 000
Captopril	500 000	Fenobarbital	500 000
Klordiazepoksid	100 000	Propoksifen	100 000
Cimetidin	500 000	Ranitidin	500 000
Diazepam	100 000	Salisylsyre	500 000
Digoksin	100 000	Secobarbital	500 000
Enalapril	500 000	11-nor- $\Delta^9$ -THC-COOH	10 000
Fluoksetin	500 000	Verapamil	500 000
Ibuprofen	500 000		

Ingen forstyrrelser ble observert fra følgende stoffer når de ble lagt til normale endogene konsentrasjoner i urin ved testing med CEDIA Opiate Assay:

stoff	forbindelse	stoff	forbindelse
Aceton	≤ 1,0 g/dl	Hemoglobin	≤ 0,3 g/dl
Askorbinsyre	≤ 1,5 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	≤ 6,0 g/dl
Glukose	≤ 3,0 g/dl		

#### Følsomhet

For kvalitativ bruk var grensen for registrering (LOD) 21,6 ng/ml.

#### Referanser

- Hawks RL. Analytical methodology. In: Hawks RL, Chiang CN, eds. Urine Testing for Drugs of Abuse. NIDA Research Monograph. 1986;73:30–41.
- Balant LP, Balant-Gorgia AE. Opium and its derivatives. Clin Ther. 1992;14:846–848.
- Baselt RC, Cravey RH. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 4th ed. Foster City, Calif: Chemical Toxicology Institute; 1995.
- Glare PA, Walsh TD. Clinical pharmacokinetics of morphine. Ther Drug Monit. 1991;13:1–23.
- Cone EJ, Welch P, Paul BD, Mitchell JM. Forensic drug testing for opiates, III. Urinary excretion rates of morphine and codeine following codeine administration. J Anal Toxicol. 1991;15:161–166.
- Cone EJ, Welch P, Mitchell JM, Paul BD. Forensic drug testing for opiates, I. Detection of 6-acetylmorphine in urine as an indicator of recent heroin exposure; drug and assay considerations and detection times. J Anal Toxicol. 1991;15:17.
- Mitchell JM, Paul BD, Welch P, Cone EJ. Forensic drug testing for opiates, II. Metabolism and excretion rate of morphine in humans after morphine administration. J Anal Toxicol. 1991;15:49–53.
- Hasselström J, Säwe J. Morphine Pharmacokinetics and Metabolism in Humans: Enterohepatic cycling and relative contribution of metabolites to active opioid concentrations. Clin Pharmacokinet. 1993;24:344–354.
- Henderson DR, Friedman SB, Harris JD, et al. CEDIA, A New homogeneous Immunoassay System. Clin Chem. 1986; 32:1637–1641.
- Ciuti R, Quercioli M, Borsotti M. Stabilità delle principali droghe d'abuso in campioni di urine non trattate rispetto a campioni di urine stabilizzate. *Biochimica Clinica* 2014, vol. 38, n. 2.
- Gonzales E, Ng G, Pesce A, West C, West R, Mikel C, Llaatsyshev, S, Almazan P. Stability of pain-related medications, metabolites and illicit substances in urine. *Clinica Chimica Acta* 416: (2013) 30–35.
- C52-A2, Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (April 2007).
- 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.
- Data on traceability are on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.
- Hayes LW, Krasselt WG, Mueggler PA. Concentrations of morphine and codeine in serum and urine after ingestion of poppy seeds. Clin Chem. 1987;33:806–808
- Struempfer RE. Excretion of codeine and morphine following ingestion of poppy seeds. J Anal Toxicol. 1987;11:97–99.
- 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.

10006508-8-NO  
2019 10

**thermo**  
scientific