

# CEDIA® Heroin Metabolite (6-AM)-analys

**Thermo**  
SCIENTIFIC

**IVD** För in vitro-diagnostisk användning

**Rx Only**

**REF** 100107 (3 x 17 mL)  
10015213 (3 x 17 mL Indiko-kit)  
100108 (65 mL-kit)  
100186 (495 mL-kit)

## Avsedd användning

CEDIA® Heroin Metabolite (6-Acetylmorfin eller 6-AM)-analysen är en homogen enzymimmunanlys för kvalitativ och semikvantitativ bestämning in vitro av heroinmetabolit (6-AM) i humanurin på automatiserade analysatorer för klinisk kemi. Mätningarna används som en hjälp för påvisning av heroinanvändning eller överdos.

**Analysen ger bara ett preliminärt analysresultat. En mer specifik, alternativ kemisk metod måste användas för att erhålla ett bekräftat analysresultat. Gaskromatografi/masspektrometri (GC/MS) är den rekommenderade bekräftelsemetoden.<sup>1</sup> Kliniska överväganden och professionellt omdöme ska användas för alla testresultat för missbruksdroger, särskilt när preliminära positiva resultat används.**

## Sammanfattning och förklaring av testet

Heroin (3,6-diacetylmorfin) produceras genom kemisk modifiering av morfin, en naturligt förekommande alkaloid som återfinns i de omogna frökapslarna hos opiumvallmon Papaver somniferum.<sup>2,3</sup> Heroin är starkt beroendeframkallande och är för närvarande en substans som är klassad enligt förteckning I (ingen godkänd medicinsk användning för närvarande). Heroin är den mest missbrukade opiatdrogen,<sup>4,5</sup> och bruket av den är förknippat med en lång rad hälsoproblem. Heroin administreras genom intravenös eller subkutan injektion eller inandning genom näsan.<sup>3</sup> Den metaboliseras snabbt (halveringstiden är 9 minuter) till 6-AM av esteraser i blodet, och sedan till morfin genom hydrolys i levern.

Förekomst av 6-AM i urin anses vara en specifik markör för olagligt bruk av heroin.<sup>6-8</sup> 6-AM kan inte bildas genom acetylering av morfin i kroppen. Förekomst av 6-AM kan alltså inte orsakas av injektion med legala opiatanalgetika eller stora mängder vallmofrön. Av den anledningen införde DHHS (Department of Health and Human Services) reviderade riktlinjer för testning av opiater med krav på att alla opiatpositiva urinprover ska testas för 6-AM för bekräftelse av heroinmissbruk.<sup>9</sup> Halveringstiden för 6-AM är cirka 35 minuter. Hur lång tid mätningen av 6-AM är diagnostisk för heroinanvändning beror på mängden heroin som intagits. Det är sannolikt att detektionstiden även vid höga doser heroin är begränsad till 24 timmar efter användning.<sup>6</sup>

I CEDIA Heroin Metabolite-analysen används rekombinant DNA-teknik (USA-patent nr 4708929) för att producera ett unikt homogent enzymimmunanlyssystem.<sup>10</sup> Analysen är baserad på bakterieenzymet  $\beta$ -galaktosidas, som genom genteknik har omvandlats till två inaktiva fragment. Dessa fragment, som benämns enzymacceptor (EA) och enzymdonator (ED), återförenas spontant och bildar fullt aktiva enzym som i analysformatet klyver ett substrat och genererar en färgförändring som kan mätas spektrofotometriskt.

I CEDIA Heroin Metabolite-analysen konkurrerar provet med 6-AM som konjugerats till ED om antikroppsbindningsplatser. Om 6-AM finns i provet binder det till antikropparna så att ED-6-AM-konjugatet lämnas fritt och kan återförenas med EA och bilda aktivt  $\beta$ -galaktosidas. Om 6-AM inte finns i provet binder antikropparna till ED-6-AM-konjugatet, vilket förhindrar återförening av inaktiva  $\beta$ -galaktosidasfragment och därmed bildas en mindre mängd aktivt enzym. Mängden aktivt enzym som bildas och den resulterande absorptionsförändringen är proportionellt mot mängden 6-AM i provet.

## Reagens

- EA-rekonstitutionsbuffert:** Innehåller 0,32 mg/L monoklonala musantikroppar mot 6-acetylmorfin, buffertsalter, rengörings- och konserveringsmedel.
- 1a EA-reagens:** Innehåller 0,171 g/L enzymacceptor, buffertsalter, rengörings- och konserveringsmedel.
- ED-rekonstitutionsbuffert:** Innehåller buffertsalter och konserveringsmedel.
- 2a ED-reagens:** Innehåller 16,2  $\mu$ g/L enzymdonator som konjugerats till 6-acetylmorfin, 1,67 g/L klorofenol röd- $\beta$ -D-galaktopyranosid, stabiliserings- och konserveringsmedel.

**Ytterligare material:** Alternativa streckkodsetiketter. (Endast kat.nr 100107 och 100108. Användningsanvisningar finns i det analysatorspecifika informationsbladet.) Tomma analysatorflaskor för överföring av EA/ED-lösningar (kat.nr 100108). Tomma analysatorflaskor för överföring av ED-lösningar (endast kat.nr 1000186).

## Ytterligare material som krävs (säljs separat):

1557416	CEDIA negativ kalibrator, 5 mL
1661388	CEDIA negativ kalibrator, 10 mL
100031	CEDIA Heroin Metabolite (6-AM) gränsvärdeskalibrator, 5 mL
100034	CEDIA Heroin Metabolite (6-AM) hög kalibrator, 5 mL
100202	MGC Select-kontrollset, 3 x 5 mL

## ⚠ Försiktighetsåtgärder och varningar

- Detta test är endast avsett för in vitro-diagnostisk användning. Reagensen är skadliga om de sväljs.
- Använd inte reagensen efter utgångsdatum.

**FARA:** Pulverreagens innehåller  $\leq 5\%$  w/w bovint serumalbumin (BSA) och  $\leq 1\%$  w/w natriumazid. Flytande reagens innehåller  $\leq 0,5\%$  bovint serumalbumin (FBS),  $\leq 0,15\%$  natriumazid och  $\leq 0,1\%$  specifika antikroppar (mus).

H317 - Kan orsaka allergisk hudreaktion.

H334 - Kan orsaka allergi- eller astmasymtom eller andningssvårigheter vid inandning.

EUH032 - Utvecklar mycket giftig gas vid kontakt med syra.

Undvik att andas damm/dimma/ångor/sprej. Nedstänkta arbetskläder får inte avlägsnas från arbetsplatsen. Använd skyddshandskar/ögonskydd/ansiktsskydd. Använd andningsskydd vid otillräcklig ventilation. Vid hudkontakt: Tvätta med mycket tvål och vatten. VID INANDNING: Vid andningsbesvär, flytta personen till frisk luft och se till att han eller hon vilar i en ställning som underlättar andningen. Vid hudirritation eller utslag: Sök läkarhjälp. Vid besvär i luftvägarna: Kontakta GIFTINFORMATIONSCENTRAL eller läkare. Nedstänkta kläder ska tvättas innan de används igen. Innehållet/behållaren lämnas till avfallsanläggning i enlighet med lokala/regionala/nationella/internationella bestämmelser.

## Beredning och förvaring av reagens

Information om hur lösningarna bereds för Hitachi-analysatorer finns nedan. Information om alla övriga analysatorer finns i det analysatorspecifika informationsbladet.

Ta ut kitet ur kylskåpet precis innan du bereder lösningarna.

Bered lösningarna i följande ordning för att minimera risken för kontaminering:

**R2-enzymdonatorlösning:** Anslut flaska 2a (ED-reagens) till flaska 2 (ED-rekonstitutionsbuffert) med en av de medföljande adapterna. Blanda genom att försiktigt vända upp och ned, samtidigt som du kontrollerar att allt frystorkat material från flaska 2a överförs till flaska 2. Undvik skumbildning. Ta loss flaska 2a och adaptern från flaska 2 och kassera. Förslut flaska 2 och låt stå ungefär 5 minuter i rumstemperatur (15–25 °C). Blanda igen. Anteckna rekonstitutionsdatumet på flaskans etikett.

**R1-enzymacceptorlösning:** Anslut flaska 1a (EA-reagens) till flaska 1 (EA-rekonstitutionsbuffert) med en av de medföljande adapterna. Blanda genom att försiktigt vända upp och ned, samtidigt som du kontrollerar att allt frystorkat material från flaska 1a överförs till flaska 1. Undvik skumbildning. Ta loss flaska 1a och adaptern från flaska 1 och kassera. Förslut flaska 1 och låt stå ungefär 5 minuter i rumstemperatur (15–25 °C). Blanda igen. Anteckna rekonstitutionsdatumet på flaskans etikett.

**Kat.nr 100108 – Hitachi-analysator 717, 911, 912 eller 914:** Överför de rekonstituerade reagensen i de motsvarande tomma 100 mL R1- och R2-flaskorna som medföljer kitet. **Hitachi 917/Modular analytics P-system:** Använd de rekonstituerade reagensen utan flasköverföring. Kassera de tomma 100 mL-flaskorna.

**Kat.nr 100186 – Hitachi 747-analysator/Modular analytics D-system:** Använd den medföljande tratten för att överföra en del av R2-lösningen till den lämpligt märkta, tomma R2-lösningsskåpet som medföljer.

**ANMÄRKNING 1:** Komponenterna i detta kit är avsedda att användas som en integrerad enhet. Blanda inte komponenter från olika partier.

**ANMÄRKNING 2:** Undvik korskontaminering av reagens genom att matcha rätt reagenslock med rätt reagensflaska. R2-lösningen ska ha gulorange färg. En mörkröd eller lilaröd färg indikerar att reagenset har kontaminerats och måste kasseras.

**ANMÄRKNING 3:** Lösningarna R1 och R2 måste ha samma temperatur som analysatorns förvaringsfack för reagens innan analysen genomförs. Ytterligare information finns i det analysatorspecifika informationsbladet.

**ANMÄRKNING 4:** Säkerställ den rekonstituerade EA-lösningens stabilitet genom att skydda den mot långvarig kontinuerlig exponering för starkt ljus.

Förvara reagens i 2–8 °C. **FÅR EJ FRYSAS.** Se utgångsdatum på kartongens eller flaskans etiketter för information om stabilitet för öppnade komponenter.

**R1-lösning:** 60 dagar kylid i analysator eller i 2–8 °C.

**R2-lösning:** 60 dagar kylid i analysator eller i 2–8 °C.

## Insamling och beredning av prover

Samla in urinprover i plast- eller glasbehållare. Var noga med att bevaka den kemiska integriteten för urinprovet från provtagningsstillfallet till analysstillfallet.

Prover som förvaras i rumstemperatur och som inte genomgår inledande test inom 7 dagar<sup>11</sup> efter ankomst till laboratoriet ska placeras i en säker kylenhet vid 2 till 8 °C i upp till två månader.<sup>12</sup> För förvaring under längre tid före analys eller för provförvaring efter analys, kan urinprov förvaras vid -20 °C.<sup>12, 13</sup>

Laboratorier som följer SAMHSA obligatoriska riktlinjer ska följa kraven i SAMHSA "Short-Term Refrigerated Storage" (kylid korttidsförvaring) och "Long-Term Storage" (kylid långtidsförvaring).<sup>9</sup>

Skydda provets integritet genom att undvika skumbildning och upprepad nedfrysning och upptining. En ansträngning ska göras att hålla pipetterade prover fria från grov smuts. Vi rekommenderar att prover med kraftig turbiditet centrifugeras före analys. Frysta prover ska tinas och blandas före analys. Önskad tillsatser i urinprovet kan ge felaktiga resultat. Om önskad tillsatser i urinprovet misstänks ska ytterligare ett prov tas, och båda proverna ska vidarebefordras till laboratoriet för testning.

**Hantera alla urinprover som potentiellt smittförande.**

## Analysprocedur

Kemiska analysinstrument som kan hålla en konstant temperatur, pipettera prover, blanda reagens, mäta enzymatiska hastigheter och tidsberäkna reaktionen exakt kan användas för att utföra denna analys. Informationsblad med specifika instrumentparametrar kan erhållas från Microgenics, en del av Thermo Fisher Scientific.

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

### Kvalitativ analys

För analys av prover använder du CEDIA Heroin Metabolite (6-AM)-gränsvärdeskalibratoren. Information om alla övriga analysatorer finns i det analysatorspecifika informationsbladet.

### Semikvantitativ analys

För semikvantitativ analys av prover använder du CEDIA negativ kalibrator och CEDIA Heroin Metabolite gränsvärdeskalibrator för att analysera resultaten. Information om alla övriga analysatorer finns i det analysatorspecifika informationsbladet. Kalibrera om testet om reagensen ändras eller om kontrollresultaten ligger utanför de fastställda gränserna.

Enligt god laboratoriepraxis bör kontroller testas varje dag som patientprover testas och varje gång som kalibrering utförs. Vi rekommenderar att två kontroller körs, en positiv kontroll och en negativ kontroll. Basera bedömningen av kvalitetskontrollen på värdena som erhålls för kontrollerna, vilka bör hamna inom angivna gränser. Om några trender eller plötsliga förändringar av värdena upptäcks ska samtliga användningsparametrar granskas. Kontakta den tekniska supporten för att få ytterligare hjälp. Alla krav på kvalitetskontroll ska följas i enlighet med lokala, regionala och/eller nationella föreskrifter eller myndighetskrav.

## Resultat och förväntade värden

### Kvalitativa resultat

CEDIA Heroin Metabolite (6-AM)-gränsvärdeskalibratoren (10 ng/mL) används som referens för att skilja mellan positiva och negativa prover. Prover som producerar ett responsvärde som är lika med eller högre än responsvärdet för gränsvärdeskalibratoren betraktas som positiva. Prover som producerar ett responsvärde som är lägre än responsvärdet för gränsvärdeskalibratoren betraktas som negativa. Ytterligare information finns i det analysatorspecifika informationsbladet.

### Semikvantitativa resultat

När CEDIA Heroin Metabolite (6-AM) gränsvärdeskalibrator används tillsammans med CEDIA DAU negativ kalibrator kan den användas för att uppskatta en relativ koncentration av 6-acetylmorfin. Detaljerad information finns i det analysatorspecifika informationsbladet. Försiktighet ska iaktas vid rapportering av resultat för koncentration eftersom det finns många andra faktorer som kan påverka ett urintestresultat.

## Begränsningar

1. Ett positivt testresultat indikerar förekomst av 6-AM. Det indikerar eller mäter inte intoxication.
2. Det finns risk för att andra substanser och/eller faktorer (t.ex. tekniska fel eller procedurfel) som inte har angetts kan interferera med testet och orsaka felaktiga resultat.

## Specifika prestandaegenskaper

Typiska prestandaresultat erhållna med Hitachi 717-analysatorn visas nedan.<sup>15</sup> De resultat som erhållits i ditt laboratorium kan skilja sig från dessa data.

### Precision

Studier av uppmätt precision, där paketerade reagens, kalibratorer och kontroller användes, gav följande resultat i mA/min med en Hitachi 717-analysator när NCCLS-modifierat replikationsexperiment användes (6 replikat två gånger per dag i 10 dagar).

#### Hitachi 717, kvalitativ

Användning av 10 ng/mL gränsvärdeskalibrator	Precision inom körning		Total precision	
	Medelvärde ± SD (mA/min)	CV i %	Medelvärde ± SD (mA/min)	CV i %
Låg kontroll (7,5 ng/mL)	437 ± 5,2	1,2	437 ± 6,4	1,5
Gränsvärde	467 ± 5,5	1,2	467 ± 8,0	1,7
Hög kontroll (12,5 ng/mL)	494 ± 5,5	1,1	494 ± 8,3	1,7

#### Hitachi 717, semikvantitativ

Användning av 10 ng/mL gränsvärdeskalibrator	Precision inom körning		Total precision	
	Medelvärde ± SD (mA/min)	CV i %	Medelvärde ± SD (mA/min)	CV i %
Låg kontroll (7,5 ng/mL)	7,6 ± 0,41	5,32	7,6 ± 0,49	6,41
Gränsvärde	9,9 ± 0,42	4,27	9,9 ± 0,53	5,32
Hög kontroll (12,5 ng/mL)	12,0 ± 0,43	3,55	12,0 ± 0,54	4,49

### Noggrannhet

Totalt 206 urinprover analyserades med CEDIA Heroin Metabolite (6-AM)-analysen på Hitachi 717-analysatorn med GC/MS som referens. Resultaten var följande:

		Hitachi CEDIA 6-AM-analys	
		+	-
GC/MS	+	189	1*
	-	0	46

\*Provet innehöll 10,7 ng/mL 6-acetylmorfin med GC/MS.

## Specificitet

Följande moderföreningar, metaboliter och strukturellt relaterade föreningar gav negativa resultat i förhållande till gränsvärdeskalibratoren (10 ng/mL) när de testades med CEDIA Heroin Metabolite (6-AM)-analysen:

Förening	Testad koncentration (ng/mL)
Kodein	500 000
Dextrometorfan	100 000
Dihydrokodein	500 000
Heroin HCl	80
Hydrokodon	300 000
Hydromorfon	10 000
Imipramin	200 000
Levorfanol	10 000
Meperidin	800 000
Morfin	9 000
Morfin-3-glukuronid	600 000
Morfin-6-glukuronid	600 000
Nalorfin	7 000
Naloxon	300 000
Naltrexon	300 000
Norkodein	600 000
Normorfin	30 000
Oxikodon	400 000
Oximorfon	80 000

Strukturellt ej relaterade föreningar testades med CEDIA Heroin Metabolite (6-AM)-analysen och gav negativ respons när de testades i de koncentrationer som anges nedan.

Förening	Koncentration (ng/mL)	Förening	Koncentration (ng/mL)
10, 11 dihydrokarbamazepin	85 000	Haloperidol	100 000
11-nor- $\Delta^9$ -THC-COOH	10 000	Hydroxizin	500 000
Acetaminofen	500 000	Ibuprofen	500 000
Acetylsalicylsyra	500 000	Levotyroxin	50 000
Amitriptylin	500 000	Metadon	500 000
Amoxicillin	500 000	Metamfetamin	500 000
Benzotropinmetansulfonat	500 000	Nifedipin	500 000
Benzoylcegonin	100 000	Nordiazepam	100 000
Bromfeniramin	75 000	Oxazepam	250 000
Koffein	500 000	Perfenazin	150 000
Kaptopril	500 000	Fencyklidin	30 000
Klordiazepoxid	100 000	Fenobarbital	500 000
Klorpromazin	10 000	Procyklidin	800 000
Cimetidin	500 000	Propoxyfen	100 000
Desipramin	500 000	Protriptylin	200 000
Diazepam	100 000	Ranitidin	500 000
Digoxin	100 000	Salicylursyra	500 000
Difenhydramin	50 000	Sekobarbital	500 000
Doxepin HCl	100 000	Tripolidin	50 000
Enalapril	500 000	Verapamil	500 000
Fluoxetin	500 000		

## Interferens

Ingen interferens observerades från följande substanser när de tillsattes till de normala endogena koncentrationerna observerade i urin vid test med CEDIA Heroin Metabolite (6-AM)-analysen:

Substans	Koncentration	Substans	Koncentration
Aceton	≤ 1,0 g/dL	Hemoglobin	≤ 0,3 mg/dL
Asorbinsyra	≤ 1,5 g/dL	Humant serumalbumin	≤ 0,5 g/dL
Kreatinin	≤ 0,5 g/dL	Oxalsyra	≤ 0,1 g/dL
Etanol	≤ 1,0 g/dL	Riboflavin	≤ 7,5 mg/dL
Galaktos	≤ 10 mg/dL	Natriumklorid	≤ 6,0 g/dL
γ-globulin	≤ 0,5 g/dL	Urea	≤ 2,0 g/dL
Glukos	≤ 1,0 g/dL		

## Referenser

1. Hawks RL. Analytical methodology. In: Hawks, RL, Chiang, CN, eds. Urine Testing for Drugs of Abuse. NIDA Research Monograph 1986; 73: 30-4.1
2. Balant LP, Balant-Gorgia AE. Opium and its derivatives. Clin. Ther. 1992; 14:846-848.
3. Baselt RC, Cravey RH. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 4th ed. Foster City, Calif.: Chemical Toxicology Institute; 1995.
4. Heroin: Abuse and Addiction. National Institute on Drug Abuse, Research Report Series, 1999; [http://www.nida.nih.gov:80/Research Reports/heroin/heroin2.html](http://www.nida.nih.gov:80/Research%20Reports/heroin/heroin2.html)
5. 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.
6. Cone EJ, Welch P, Mitchell JM, Paul BD. Forensic drug testing for opiates. I. Detection of 6-Acetyl Morphine in urine as an indicator of recent heroin exposure; drug and assay considerations and detection times. J. Anal. Toxicol. 1991; 15: 1-7.
7. Fuller DC, Anderson WH. A simplified procedure for the determination of free codeine, free morphine and 6-Acetyl Morphine in urine. J. Anal. Toxicol. 1992;16: 315-318.
8. Paul BD, Mitchell JM, Mell LD Jr., Irving I. Gas chromatography/electron impact mass fragmentometric determination of urinary 6-Acetylmorphine, a metabolite of heroin. J. Anal. Toxicol. 1989; 13 :2-7.
9. Department of Health and Human Services. Notice of Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Programs: Final guidelines. Fed. Register 1994; 110 (June 9):11983. (Revised guidelines expected in 2002).
10. Henderson DR, Friedman SB, Harris JD. et al. CEDIA™, a new homogeneous immunoassay system. Clin Chem. 1986; 32: 1637-1641.
11. Zaitso K, Miki A, Katagi M, Tsuchihashi H. Long-term stability of various drugs and metabolites in urine, and preventive measures against their decomposition with special attention to filtration sterilization. *Forensic Science Intl* 174 (2008) 189-196.
12. 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.
13. C52-A2, Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (April 2007).
14. Data on traceability are on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.
15. Data on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.

## Ordlista:

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



Microgenics Corporation,  
part of Thermo Fisher Scientific  
46500 Kato Road  
Fremont, CA 94538 USA  
Kundsupport och  
teknisk support i USA:  
1-800-232-3342



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



Uppdateringar av bipacksedeln finns på:  
[www.thermoscientific.com/diagnostics](http://www.thermoscientific.com/diagnostics)

## Övriga länder:

Kontakta din lokala representant för Thermo Fisher Scientific.

CEDIA är ett registrerat varumärke som tillhör Roche Diagnostics. Alla andra varumärken tillhör Thermo Fisher Scientific och dess dotterbolag.

10006723-10-SV  
2017 08

**Thermo**  
SCIENTIFIC