

**IVD** Kun til *in vitro*-diagnostisk brug

Kun Rx

**REF** 10020849 (sæt med 3 x 17 ml)  
10020850 (sæt med 65 ml)

## Tilsigtet anvendelse

CEDIA<sup>®</sup>-buprenorphin II-analyse er en homogen enzymimmunanalyse til kvalitativ og/eller semikvantitativ bestemmelse af tilstedeværelsen af buprenorphin og dets metabolitter i human urin i en cutoff-koncentration på 10 ng/ml. Analysen er beregnet til brug i laboratorier og giver en enkel og hurtig analytisk screeningsprocedure til registrering af buprenorphin og dets metabolitter i human urin. Analysen er designet til brug sammen med en række kliniske kemianalysatorer.

Den semikvantitative tilstand har til formål at give laboratorier mulighed for at bestemme en passende fortynding af prøven til bekræftelse ved hjælp af en bekræftelsesmetode som væskrokromatografi/tandem-massespektrometri (LC-MS/MS) eller at etablere kvalitetskontrolprocedurer.

**Denne analyse giver udelukkende et foreløbigt analytisk testresultat. Der skal bruges en mere specifik alternativt kemisk metode for at opnå et bekræftet analytisk resultat. Gaskromatografi/massespektrometri (GC/MS) og væskrokromatografi/tandem-massespektrometri (LC-MS/MS) er de foretrukne bekræftelsesmetoder.<sup>1</sup>**

Der skal foretages en klinisk og professionel vurdering ifm. testresultatet for alle misbrugsstoffer, særligt hvor der bruges foreløbige resultater. Kun til *in vitro*-diagnostisk brug.

## Oversigt over og forklaring på testen

Buprenorphin er et semisyntetisk opioid smertestillende middel, der er udledt af thebain, som er en mindre komponent af opium. Buprenorphins struktur minder om strukturen af morfin. Det er en delvis agonist-receptor-modulator.<sup>2</sup> Buprenorphin virker i længere tid end morfin og kan indgives sublingualt som et smertestillende middel. Subutex<sup>®</sup>, som er en buprenorphinformulering med højere dosis, bruges i stor udstrækning i Europa og andre steder til behandling som erstatning for opiat i forbindelse med afhængighed.<sup>3,5</sup> FDA har godkendt brugen af Subutex og Suboxone<sup>®</sup>, som indeholder buprenorphin som aktivt lægemiddel, til behandling af opiatafhængighed i USA. Subutex og Suboxon er de første narkotiske lægemidler, som er tilgængelige i henhold til den amerikanske Drug Abuse Treatment Act (DATA) fra 2003 til behandling af opiatafhængighed og kan ordineres af læger i USA.<sup>5</sup> Det er også påvist, at buprenorphin potentielt kan misbruges og kan medføre afhængighed. Desuden er der registreret dødsfald som følge af overdosis med intravenøst injiceret buprenorphin sammen med andre psykotrope lægemidler, såsom benzodiazepiner.<sup>7</sup> Buprenorphin metaboliseres primært af N-dealkylering for at danne norbuprenorphin og af konjugering for at danne buprenorphin-glucuronid og norbuprenorphin-glucuronid.<sup>8</sup>

CEDIA-buprenorphin II-analyse anvender rekombinant DNA-teknologi til at skabe et unikt homogent enzymimmunanalyzesystem.<sup>9</sup> Analysen er baseret på bakterieenzymet  $\beta$ -galaktosidase (*Escherichia coli*), som genteknologisk er spaltet i to inaktive fragmenter. Disse fragmenter rekombineres spontant og danner fuldt aktive enzymer, som i analysen spalter et substrat, hvorved der sker en farveændring, som kan måles spektrofotometrisk ved 570 nm.

I analysen konkurrerer analytten i prøven med den analyt, der er konjugeret til det inaktive fragment (enzymdonor) af enzymet  $\beta$ -galaktosidase, om antistofbindingspladserne. Hvis analytten er til stede i prøven, binder den sig til antistoffet, hvorefter det inaktive enzymfragment frit kan danne aktivt enzym. Hvis der ikke er analyt i prøven, binder antistofferne sig til analytten, der er konjugeret med det inaktive fragment, hvorved rekombinationen af de inaktive  $\beta$ -galaktosidasefragmenter hæmmes, og der ikke dannes aktivt enzym. Mængden af dannet, aktivt enzym og den deraf følgende absorbansændring er direkte proportional med mængden af analyt i prøven.

## Reagenser

- 1 EA-rekonstitutionsbuffer**  
Indeholder buffersalte, monoklonalt anti-buprenorphin, derivativt antistof fra mus 0,8-1,0 mg/l, stabilisator og konserveringsmiddel.
- 1a EA-reagens**  
Indeholder 0,171 g/l enzymacceptor, buffersalte og konserveringsmiddel.
- 2 ED-rekonstitutionsbuffer**  
Indeholder buffersalte, stabilisatorer og konserveringsmidler
- 2a ED-reagens**  
Indeholder 0,175 mg/l enzymdonor konjugeret til buprenorphin-derivat, 1,67 g/l klorfenol rød- $\beta$ -D-galaktopyranosid, stabilisatorer, rengøringsmiddel og konserveringsmiddel.

**Yderligere påkrævede materialer (sælges separat):**

REF	Beskrivelse af sættet
10021390	Negativ CEDIA-kalibrator II (1 x 7,5 ml)
10020799	CEDIA-buprenorphin II-kalibrator 10 ng (1 x 5 ml)
10020800	CEDIA-buprenorphin II-kalibrator 20 ng (1 x 5 ml)
10020801	CEDIA-buprenorphin II-kalibrator 50 ng (1 x 5 ml)
10020802	CEDIA-buprenorphin II-kalibrator 100 ng (1 x 5 ml)
10020804	CEDIA-buprenorphin II Lave (7,5 ng/ml) og høje (12,5 ng/ml) kontroller (2 x 5 ml hver)

## ⚠ Advarsler og forsigtighedsregler

**FARE:** Pulverreagenser indeholder  $\leq 55$  % w/w fragmenter af bovint serumalbumin (BSA) og  $\leq 1$  % w/w natriumazid. Flydende reagenser indeholder  $\leq 0,5$  % bovint serum,  $\leq 0,2$  % natriumazid og  $\leq 0,1$  % lægemiddelspecifikt antistof (mus).

Reagenserne er skadelige ved indtagelse.

H317 – Kan forårsage allergisk hudreaktion.

H334 – Kan forårsage allergi- eller astmasymptomer eller åndedrætsbesvær ved indånding.

EUH032 – Udvikler meget giftig gas ved kontakt med syre.

Undgå indånding af tåge eller damp. Tilsmudset arbejdstøj bør ikke fjernes fra arbejdspladsen. Bær beskyttelseshandsker/øjenskytelse/ansigtsbeskyttelse. Ved utilstrækkelig udluftning anvendes åndedrætsværn. Ved kontakt med huden: Vask med rigeligt sæbe og vand. VED INDÅNDING: Hvis vejtrækningen er besværet, skal den udsatte person flyttes til frisk luft og holdes i ro i en stilling, der letter vejtrækningen. Ved hudirritation eller udslett: Søg lægehjælp. Ved luftvejssymptomer: Ring til en GIFTINFORMATION eller en læge. Tilsmudset tøj skal vaskes, før det kan anvendes igen. Bortskaf indholdet/beholderen i henhold til lokale, regionale, nationale og internationale forordninger.

I tilfælde af uheld med spildt materiale skal materialet fjernes ved rengøring og bortskaffes iht. standardfremgangsmåden (SOP) for dit laboratorium samt lokale og regionale regler.

Hvis emballagen er beskadiget ved modtagelsen, skal du kontakte repræsentanten for kundesupport (se sidste side af denne indlægseddell).

## Klargøring og opbevaring af reagenser

Se afsnittet nedenfor for at få oplysninger om klargøring af opløsningerne. Fjern sættet fra den nedkølede opbevaringstilstand (2-8 °C) umiddelbart før klargøringen af opløsningerne.

Klargør opløsningerne i følgende rækkefølge for at minimere den eventuelle kontaminering.

### R2-enzymdonoropløsning

Forbind flaske 2a (ED-reagens) med flaske 2 (ED-rekonstitutionsbuffer) med en af de medfølgende adaptere. Bland materialerne ved at vende dem forsigtigt på hovedet, og sørg for, at alt det frysetørrede materiale fra flaske 2a overføres til flaske 2. Undgå, at der dannes skum. Fjern flaske 2a og adapteren fra flaske 2, og kassér dem. Sæt hætte på flaske 2, og lad den stå i ca. 5 minutter ved stuetemperatur (21-25 °C). Bland igen. Registrer rekonstitutionsdatoen på flaskens etiket. Placer flasken direkte i analysatorens reagenskammer eller i nedkølet opbevaringstilstand (2-8 °C), og lad den stå i 30 minutter før brug.

### R1-enzymacceptoropløsning

Forbind flaske 1a (EA-reagens) med flaske 1 (EA-rekonstitutionsbuffer) med en af de medfølgende adaptere. Bland materialerne ved at vende dem forsigtigt på hovedet, og sørg for, at alt det frysetørrede materiale fra flaske 1a overføres til flaske 1. Undgå, at der dannes skum. Fjern flaske 1a og adapteren fra flaske 1, og kassér dem. Sæt hætte på flaske 1, og lad den stå i ca. 5 minutter ved stuetemperatur (21-25 °C). Bland igen. Registrer rekonstitutionsdatoen på flaskens etiket. Placer flasken direkte i analysatorens reagenskammer eller i nedkølet opbevaringstilstand (2-8 °C), og lad den stå i 30 minutter før brug.

**⚠ BEMÆRK 1:** De komponenter, der medfølger i dette sæt, er beregnet til brug som en samlet enhed. Komponenterne må ikke blandes med komponenter fra andre sæt.

**⚠ BEMÆRK 2:** Undgå krydskontaminering af reagenser ved at matche reagenshætteerne med de korrekte reagensflasker. R2-opløsningen (enzymdonor) skal have en orangegul farve. En rød eller rød-lilla farve indikerer, at reagensen er blevet kontamineret og skal kasseres. Bortskaf reagens 1 eller 2, hvis der er observeret turbiditet eller præcipitater.

**⚠ BEMÆRK 3:** R1- og R2-opløsningerne skal have den opbevaringstemperatur, der er i analysatorens reagenskammer, før analysen udføres. Se det analysatorspecifikke applikationsark for at få yderligere oplysninger.

Opbevar reagenser ved 2-8 °C. **MÅ IKKE NEDFRYSES.**

For oplysninger om holdbarhed af de uåbnede komponenter henvises til udløbsdatoen på etiketterne på boksen eller flasken.

**R1-opløsning:** 60 dage i nedkølet tilstand på analysatoren eller ved 2-8 °C.

**R2-opløsning:** 60 dage i nedkølet tilstand på analysatoren eller ved 2-8 °C.

## Prøvetagning og -håndtering

Indsaml urinprøver i beholdere af plastik eller glas. Vær omhyggelig med at bevare urinprøvens kemiske integritet fra prøvetagningstidspunktet til udførelse af analysen.

Prøver, der opbevares ved rumtemperatur og ikke testes første gang inden for 8 dage<sup>10</sup> fra modtagelse på laboratoriet, kan opbevares i en sikker køleenhed ved 2-8 °C i op til 30 dage.<sup>11,12</sup> Ved opbevaring af urinprøver i længere tid inden analyse eller efter analyse, kan prøverne opbevares ved -20 °C.<sup>13</sup> Undersøgelser har vist, at buprenorfin-analytter i urin er stabile ved -20 °C i op til 85 dage.<sup>13</sup>

Laboratorier, der følger SAMHSA's obligatoriske retningslinjer, henvises til SAMHSA's krav i henhold til "Short-Term Refrigerated Storage" (Kortvarig opbevaring i køleenhed) og "Long-Term Storage" (Langvarig opbevaring).<sup>14</sup>

For at beskytte prøvens integritet må der ikke dannes skum, og gentagen nedfrysning og optøning skal undgås. Vær omhyggelig med at holde pipetterede prøver fri for store mængder bundfald. Det anbefales at centrifugere meget uklare prøver før analyse. Frosne prøver skal optøes og blandes, inden de analyseres. Modificering af urinprøven kan medføre fejlagtige resultater. Hvis der er mistanke om modificering, skal der indsamles en anden prøve, hvorefter begge prøver skal sendes til test på laboratoriet.

**Håndter alle urinprøver, som var de potentielt smittefarlige.**

## Analyseprocedure

CEDIA-buprenorfin II-analysen er beregnet til brug på automatiserede kliniske analysatorer, der er i stand til at opretholde en konstant temperatur, pipettere prøver, blande reagenser, måle enzymrater ved 570 nm og tidsbestemme reaktionen korrekt. Se den analysatorspecifikke brugsanvisning for oplysninger om kemparemetrene, før analysen udføres.

## Kvalitativ analyse

Ved kvalitative analyser anvendes CEDIA-buprenorfin II-cutoff-kalibratoren (10 ng/ml).

## Semikvantitativ analyse

Ved semikvantitative analyser bruges alle fem kalibratorer.

## Kvalitetskontrol og kalibrering

Iht. god laboratoriepraksis skal der bruges kontrolprøver til at sikre korrekt analyseudførelse. Sørg for, at kontrolresultaterne er inden for de fastlagte områder som defineret af laboratorieprocedurerne og -retningslinjerne. Hvis resultaterne ikke er inden for de fastlagte områder, er analyseresultaterne ugyldige. Alle kvalitetskontroller skal udføres i henhold til lokale, statslige og/eller nationale regler eller godkendelseskrav. Hvert laboratorium skal fastlægge sin egen testfrekvens for kvalitetskontrol.

## Resultater og forventede værdier

### Kvalitativ

10 ng/ml-kalibratoren bruges som en cutoff-reference til at skelne "positive" fra "negative" prøver. En prøve, der udviser en ændring i absorptionsværdier ( $\Delta A$ ), der er lig med eller større end den, der opnås med cutoff-kalibratoren, anses for at være positiv. En prøve, der udviser en ændring i absorptionsværdien ( $\Delta A$ ), der er lavere end den, der opnås med cutoff-kalibratoren, anses for at være negativ.

### Semikvantitativ

Et løst estimat af stofkoncentrationen i prøverne kan fås ved at køre en standardkurve med alle kalibratorer og estimere prøvekoncentrationer i forhold til standardkurven. Prøveresultater over den høje kalibrator skal fortyndes med negativ urinkalibrator og analyseres igen.

## Begrænsninger

1. Et positivt resultat af denne analyse indikerer kun forekomsten af buprenorfin eller dets stofskifteprodukter og er ikke nødvendigvis samstemmende med omfanget af de fysiologiske og psykologiske påvirkninger. Dette er en screeningstest. Alle positive resultater skal bekræftes via GC/MS eller LC-MS/MS.
2. Det er muligt, at andre stoffer end dem, der undersøges i specificitetsundersøgelsen, kan påvirke testen og give falske resultater.
3. Vær omhyggelig med at rapportere koncentrationsresultater, eftersom der er mange faktorer, f.eks. væskeindtag og andre biologiske faktorer, der kan påvirke resultatet af en urintest.
4. Ydelsesegenskaber for CEDIA-buprenorfin II-analysens ydelse er ikke fastlagt for andre kropsvæsker end human urin.

## Specifikke ydelsesegenskaber

De typiske ydelsesegenskaber, der er opnået på en Beckman Coulter AU680-analysator, er vist nedenfor. De resultater, der er opnået på dit laboratorium, kan afvige fra disse data.

## Præcision

Prøver blev fremstillet ved tilsættelse af buprenorfin til urin uden indhold af stoffer ved cutoff, 25 %, 50 %, 75 % og 100 % over og under cutoff, og testet i både kvalitative og semikvantitative tilstande ved brug af CLSI-protokollen (Clinical Laboratory and Standards Institute). Nedenstående resultater blev genereret ved at teste alle prøver i replikater på 2, to gange om dagen i 20 dage, i alt n=80. Repræsentative data vises nedenfor.

## Kvalitativ undersøgelsesanalyse

Koncentration af tilsat buprenorfin (ng/ml)	% af cutoff (10 ng/ml)	LC-MS/MS (ng/ml)	Samlet præcision (n=80)	
			Antal bestemmelser	Resultater af immunanalyse (Negativ/positiv)
0	-100 %	0,00	80	80/0
2,5	-75 %	2,99	80	80/0
5	-50 %	5,31	80	80/0
7,5	-25 %	7,63	80	80/0
10	100 %	10,99	80	27/53
12,5	+25 %	12,97	80	0/80
15	+50 %	15,05	80	0/80
17,5	+75 %	18,92	80	0/80
20	+100 %	20,38	80	0/80

## Semikvantitativ undersøgelsesanalyse

Koncentration af tilsat buprenorfin (ng/ml)	% af cutoff (10 ng/ml)	LC-MS/MS (ng/ml)	Samlet præcision (n=80)	
			Antal bestemmelser	Resultater af immunanalyse (Negativ/positiv)
0	-100 %	0,00	80	80/0
2,5	-75 %	2,99	80	80/0
5	-50 %	5,31	80	80/0
7,5	-25 %	7,63	80	80/0
10	100 %	10,99	80	35/45
12,5	+25 %	12,97	80	0/80
15	+50 %	15,05	80	0/80
17,5	+75 %	18,92	80	0/80
20	+100 %	20,38	80	0/80

## Nøjagtighed

Et hundrede og treoghalvtreds patienturinprøver blev analyseret ved hjælp af CEDIA-buprenorfin II-analysen i både kvalitative og semikvantitative tilstande, og resultaterne blev sammenlignet med LC-MS/MS.

## Undersøgelse af kvalitativ nøjagtighed med LC-MS/MS for buprenorfin som referencemetode

Resultater af kandidatenhed	Negativ	< 50 % af cutoff-koncentrationen i henhold til LC-MS/MS (< 5 ng/ml)	Negativ nær cutoff (Mellem 50 % under cutoff og cutoff-koncentrationen i henhold til LC-MS/MS) (5-9,9 ng/ml)	Positiv nær cutoff (Mellem cutoff og 50 % over cutoff-koncentrationen i henhold til LC-MS/MS) (10-15,0 ng/ml)	Høje positive (mere end 50 % over cutoff-koncentrationen) (> 15,0 ng/ml)
Positiv	31*	11*	4*	5	45
Negativ	49	2	6	0	0

## Undersøgelse af semikvantitativ nøjagtighed med LC-MS/MS for buprenorfin som referencemetode

Resultater af kandidatenhed	Negativ	< 50 % af cutoff-koncentrationen i henhold til LC-MS/MS (< 5 ng/ml)	Negativ nær cutoff (Mellem 50 % under cutoff og cutoff-koncentrationen i henhold til LC-MS/MS) (5-9,9 ng/ml)	Positiv nær cutoff (Mellem cutoff og 50 % over cutoff-koncentrationen i henhold til LC-MS/MS) (10-15,0 ng/ml)	Høje positive (mere end 50 % over cutoff-koncentrationen) (> 15,0 ng/ml)
Positiv	32 **	11*	4*	5	45
Negativ	48	2	6	0	0

**\* Tabel over diskordante prøver**

Nøjagtighedsprøver blev kategoriseret baseret på LC-MS/MS-koncentration for buprenorfin alene. Tabellen nedenfor identificerer de prøver med en buprenorfin-koncentration under cutoff, hvor det observerede resultat af CEDIA-buprenorfin II-analysen var positivt på grund af påvisning af buprenorfin-metabolitter.

Prøve-id	Kvalitativ tilstand	SQ (ng/ml)	LC-MS/MS-koncentration (ng/ml)					I alt efter LC-MS/MS
			Bup***	NorBup <sup>†</sup>	Bup-Glu <sup>†</sup>	NorBup-Glu <sup>†</sup>		
51	Pos.	10,08	<LLOQ**	2,27	1,96	6,18	10,41	
52	Pos.	10,02	<LLOQ	0,69	3,15	6,84	10,68	
53 <sup>‡</sup>	Neg.	10,42	<LLOQ	1,08	7,89	1,82	10,79	
54	Pos.	11,59	<LLOQ	1,09	5,67	5,54	12,30	
55	Pos.	10,40	<LLOQ	3,27	2,54	7,92	13,73	
56	Pos.	16,36	<LLOQ	4,02	7,46	3,73	15,21	
57	Pos.	17,31	<LLOQ	3,28	10,67	3,09	17,04	
58	Pos.	19,82	<LLOQ	5,03	10,91	2,05	17,99	
59	Pos.	18,73	<LLOQ	3,10	9,09	6,59	18,78	
60	Pos.	22,63	<LLOQ	4,18	8,30	7,34	19,82	
61	Pos.	18,95	<LLOQ	1,96	9,90	9,90	21,76	
62	Pos.	26,11	<LLOQ	4,36	10,87	6,92	22,15	
63	Pos.	24,99	<LLOQ	5,26	8,41	9,01	22,68	
64	Pos.	24,91	<LLOQ	3,86	23,19	<LLOQ	27,05	
65	Pos.	20,87	<LLOQ	1,44	14,06	14,06	29,56	
66	Pos.	23,21	<LLOQ	2,23	25,24	2,50	29,97	
67	Pos.	30,27	<LLOQ	4,42	8,82	16,84	30,08	
68	Pos.	31,35	<LLOQ	16,52	9,41	5,47	31,40	
69	Pos.	35,38	<LLOQ	7,13	5,30	22,38	34,81	
70	Pos.	40,38	<LLOQ	12,21	18,65	9,11	39,97	
71	Pos.	38,44	<LLOQ	2,93	12,40	28,84	44,17	
72	Pos.	48,60	<LLOQ	23,41	15,34	5,44	44,19	
73	Pos.	62,31	<LLOQ	5,47	36,52	25,00	66,99	
74	Pos.	81,31	<LLOQ	33,59	23,42	12,72	69,73	
75	Pos.	88,67	<LLOQ	26,22	32,43	23,10	81,75	
76	Pos.	79,26	<LLOQ	6,34	80,00	2,77	89,11	
77	Pos.	>100,01	<LLOQ	8,63	56,89	46,95	112,47	
78	Pos.	>100,01	<LLOQ	101,98	10,40	9,90	122,28	
79	Pos.	>100,01	<LLOQ	7,91	26,43	144,00	178,34	
80	Pos.	>100,01	<LLOQ	49,66	97,61	121,12	268,39	
81	Pos.	>100,01	<LLOQ	<LLOQ	145,72	394,81	540,53	
82	Pos.	>100,01	<LLOQ	129,95	105,07	664,47	899,49	
83	Pos.	>100,01	0,81	32,14	39,52	59,14	131,61	
84	Pos.	63,54	0,86	7,41	29,46	31,38	69,11	
85	Pos.	20,48	0,90	5,42	11,54	<LLOQ	17,86	
86	Pos.	>100,01	0,91	54,00	18,10	10,52	83,53	
87	Pos.	46,32	2,00	12,03	13,58	16,24	43,85	
88	Pos.	>100,01	2,00	6,83	193,42	131,65	333,90	
89	Pos.	>100,01	2,02	75,75	174,74	442,98	695,49	
90	Pos.	66,32	2,48	6,53	57,67	1,52	68,20	
91	Pos.	>100,01	3,63	80,26	733,7	624,02	1441,61	
92	Pos.	>100,01	4,38	69,28	146,16	349,33	569,15	
93	Pos.	>100,01	4,45	59,03	55,01	17,31	135,80	
100	Pos.	>100,01	8,64	36,91	>ULOQ**	224,42	>1000	
101	Pos.	>100,01	8,94	51,32	497,32	55,06	612,64	
102	Pos.	>100,01	5,22	35,13	85,99	22,24	148,58	
103	Pos.	77,36	6,60	147,58	195,67	40,28	390,13	

\*\* <LLOQ: Lavere grænse for kvantificering (0,65 ng/ml), >ULOQ: Øvre grænse for kvantificering (1000 ng/ml);

\*\*\* Bup: Buprenorfin;

# NorBup: Norbuprenorfin;

† Bup-Glu: Buprenorfin-β-D-glucuronid;

‡ NorBup-Glu: Norbuprenorfin-β-D-glucuronid;

‡‡ Yderligere diskordant prøve til semikvantitativ tilstand

**Analytisk gendannelse og fortyndingens linearitet**

For at vise fortyndingens linearitet med henblik på fortynding af prøver og kvalitetskontrol for hele analyseområdet, blev urin uden indhold af stoffer tilsat til buprenorfin med højt kalibratorniveau (100 ng/ml) og fortyndet med urin uden indhold af stoffer for at generere 10 mellemliggende niveauer. Hver prøve blev kørt i replikater på 5 i semikvantitativ tilstand, og gennemsnittet blev brugt til at bestemme gendannelsen i procent sammenlignet med den forventede målværdi. Repræsentative data vises nedenfor.

Buprenorfin		Gendannelse (%)
Målkoncentration (ng/ml)	Fundet koncentration (ng/ml)	
5	5,99	119,8
10	10,97	109,7
20	19,66	98,3
30	33,03	110,1
40	43,83	109,6
50	52,98	106,0
60	67,28	112,1
70	77,54	110,8
80	85,14	106,4
90	95,38	106,0
100	104,70	104,7

**Specificitet**

Buprenorphins krydsreaktivitet og metabolitter blev evalueret ved at tilsætte kendte mængder af hver analyt til urin uden indhold af stoffer. Som resultaterne i nedenstående tabel indikerer, udviste buprenorfin, norbuprenorfin og norbuprenorfin-glucuronid ≥ 100 % krydsreaktivitet. Buprenorfin-glucuronid viste mindre krydsreaktivitet.

Buprenorfin og dets metabolitter	Testet koncentration (ng/ml)	Pos./Neg.	Krydsreaktivitet (%)
Buprenorfin	10	Pos.	100
Norbuprenorfin	8	Pos.	125
Buprenorfin-β-D-glucuronid	13	Pos.	76,9
Norbuprenorfin-β-D-glucuronid	10	Pos.	100

**Krydsreaktivitet for strukturelt relaterede eller ikke-relaterede opiate forbindelser.**

Strukturelt relaterede forbindelser og andre opiatier	Testet koncentration (ng/ml)	Pos./Neg.	Krydsreaktivitet (%)
6-acetyl-morfin	100.000	Neg.	< 0,01
Diacetylmorfin (heroin)	100.000	Neg.	< 0,01
Kodein	100.000	Neg.	< 0,01
Dextrometorphan	100.000	Neg.	< 0,01
Dihydrocodein	100.000	Neg.	< 0,01
EDDP (2-ethyliden-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidin)	100.000	Neg.	< 0,01
EMDP (2-ethyl-5-methyl-3,3-diphenylpyrrolin)	100.000	Neg.	< 0,01
Fentanyl	100.000	Neg.	< 0,01
Hydrocodon	100.000	Neg.	< 0,01
Hydromorfon	100.000	Neg.	< 0,01
Hydromorfon-β-D-glucuronid	10.000	Neg.	< 0,1
LAAM (Levo-alpha-acetylmethadol)	100.000	Neg.	< 0,01
Levorphanol	100.000	Neg.	< 0,01
Metadon	100.000	Neg.	< 0,01
Meperidin	100.000	Neg.	< 0,01
Morfin	100.000	Neg.	< 0,01
Morfin-3β-D-glucuronid	100.000	Neg.	< 0,01
Morfin-6β-D-glucuronid	100.000	Neg.	< 0,01
Nalorfin	100.000	Neg.	< 0,01

Tablet forsættes

Strukturelt relaterede forbindelser og andre opiatier	Testet koncentration (ng/ml)	Pos./Neg.	Krydsreaktivitet (%)
Naloxon	100.000	Neg.	< 0,01
Naltrexon	100.000	Neg.	< 0,01
Norcodein	100.000	Neg.	< 0,01
Norhydrocodon	100.000	Neg.	< 0,01
Norpropoxyphen	100.000	Neg.	< 0,01
Noroxycodon	100.000	Neg.	< 0,01
Noroxymorphon	100.000	Neg.	< 0,01
Oxymorphon-β-D-glucuronid	10.000	Neg.	< 0,1
Oxycodon	100.000	Neg.	< 0,01
Oxymorphon	100.000	Neg.	< 0,01
Tapentadol	100.000	Neg.	< 0,01
Tramadol	100.000	Neg.	< 0,01

Den potentielle krydsreaktivitet, som optræder i forbindelse med stoffer, der ofte gives sammen med buprenorfin, blev evalueret ved at tilsætte hvert stof til buprenorfin, som blev tilsat til lave (7,5 ng/ml) og høje (12,5 ng/ml) kontroller ved de angivne koncentrationer. Et stof blev anset for at krydsreagere, hvis de fundne buprenorfin koncentrationer oversteg 10 ng/ml. Som vist i nedenstående tabel viste alle de evaluerede farmakologiske forbindelser minimal krydsreaktivitet ved de testede koncentrationer.

**Forbindelser, som ikke var strukturelt relaterede, blev tilsat i den koncentration, der er angivet nedenfor, til lave og høje kontroller**

Krydsreaktanter	Tilsat koncentration (ng/ml)	Tilsat buprenorfinniveau	
		Lav kontrol	Høj kontrol
Acetaminophen	500.000	Neg.	Pos.
Acetylsalicylsyre	500.000	Neg.	Pos.
Amityptilin	50.000	Neg.	Pos.
Amoxicillin	100.000	Neg.	Pos.
Amfetamin	1.000.000	Neg.	Pos.
Amisulprid	100.000	Neg.	Pos.
Benzoylcegonin	1.000.000	Neg.	Pos.
Koffein	100.000	Neg.	Pos.
Carbamazepin	100.000	Neg.	Pos.
Chlorpromazin	100.000	Neg.	Pos.
Clomipramin	25.000	Neg.	Pos.
Chloroquin	100.000	Neg.	Pos.
Cimetidin	500.000	Neg.	Pos.
Desipramin	10.000	Neg.	Pos.
Doxepin	25.000	Neg.	Pos.
Diphenylhydramin	100.000	Neg.	Pos.
Efedrin	100.000	Neg.	Pos.
Fluoxethin	100.000	Neg.	Pos.
Fluphenazin	100.000	Neg.	Pos.
Hydroxychloroquin	100.000	Neg.	Pos.
Ibuprofen	100.000	Neg.	Pos.
Imipramin	25.000	Neg.	Pos.
Maprotilin	100.000	Neg.	Pos.
Mitragynin	100.000	Neg.	Pos.
7-hydroxymitragynin	10.000	Neg.	Pos.
Nalbuphin	100.000	Neg.	Pos.
Nortryptilin	50.000	Neg.	Pos.
Oxazepam	100.000	Neg.	Pos.
Phencyclidin	100.000	Neg.	Pos.
Phenobarbital	100.000	Neg.	Pos.

Tablet forsættes

Krydsreaktanter	Tilsat koncentration (ng/ml)	Tilsat buprenorfinniveau	
		Lav kontrol	Høj kontrol
Ranitidin	500.000	Neg.	Pos.
Secobarbital	100.000	Neg.	Pos.
Sulpirid	100.000	Neg.	Pos.
Thioridazin	100.000	Neg.	Pos.
Trimipramin	25.000	Neg.	Pos.

### Interferens

Den potentielle interferens af pH og endogene fysiologiske stoffer ved gendannelse af buprenorfin ved brug af CEDIA-buprenorfin II-analyse blev vurderet ved at tilsætte kendte forbindelser af potentielt interfererende stoffer til lave (7,5 ng/ml) og høje (12,5 ng/ml) kontroller for 10 ng/ml cutoff. Når nedenstående forbindelser var tilstede, blev kontrollerne registreret korrekt, hvilket indikerer, at disse forbindelser ikke skaber interferens i analysen.

Forbindelse	Testet koncentration (mg/ml)	Tilsat buprenorfinniveau	
		Lav kontrol	Høj kontrol
Acetaminophen	10	Neg.	Pos.
Acetone	500	Neg.	Pos.
Acetylsalicylsyre	10	Neg.	Pos.
Ascorbinsyre	150	Neg.	Pos.
Koffein	10	Neg.	Pos.
Kreatinin	400	Neg.	Pos.
Ethanol	10	Neg.	Pos.
Galaktose	5	Neg.	Pos.
Glukose	1000	Neg.	Pos.
Hæmoglobin	150	Neg.	Pos.
Humant serumalbumin	200	Neg.	Pos.
Ibuprofen	10	Neg.	Pos.
Oxalsyre	50	Neg.	Pos.
Riboflavin	3	Neg.	Pos.
Natriumklorid	1000	Neg.	Pos.
Urinstof	1000	Neg.	Pos.
pH-værdi	3	Neg.	Pos.
pH-værdi	4	Neg.	Pos.
pH-værdi	5	Neg.	Pos.
pH-værdi	6	Neg.	Pos.
pH-værdi	7	Neg.	Pos.
pH-værdi	8	Neg.	Pos.
pH-værdi	9	Neg.	Pos.
pH-værdi	10	Neg.	Pos.
pH-værdi	11	Neg.	Pos.

## Massefylde

Urinprøver uden indhold af stoffer med en massefylde mellem 1,002 og 1,030 blev spaltet og tilsat til en færdig koncentration af enten 7,5 ng/ml eller 12,5 ng/ml (henholdsvis den lave og høje kontrolkoncentration). Disse prøver blev derefter testet i kvalitative og semikvantitative tilstande. Der blev ikke observeret interferens.

Massefylde	Tilsat buprenorphinniveau	
	Lav kontrol	Høj kontrol
1,002	Neg.	Pos.
1,004	Neg.	Pos.
1,008	Neg.	Pos.
1,013	Neg.	Pos.
1,016	Neg.	Pos.
1,018	Neg.	Pos.
1,022	Neg.	Pos.
1,023	Neg.	Pos.
1,025	Neg.	Pos.
1,030	Neg.	Pos.

## Referencer

1. *Obligatorisk retningslinje for Federal Workplace Drug Testing Programs*. National Institute on Drug Abuse. Federal Register Vol. 73, No. 228, 2008:71893.
2. Baselt, RC: Disposition of toxic drugs and chemicals in man. 5. udgave. Chemical Toxicology Institute, Foster City, CA, 2000; pp 103 – 105.
3. Cirimele V, Kintz P, Lohner S, Ludes B. Enzyme immunoassay validation for the detection of buprenorphine in urine. *J Anal Toxicology*, 2003; 27:103 – 5.
4. Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Stuhlinger G, Pezawas L, Aschauer HN, Kasper S. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. *Addiction* 1999; 94:1337 – 47.
5. Strain EC, Stoller K, Walsh SL, Bigelow GE. Effects of buprenorphine versus buprenorphine/naloxone tablets in non-dependent opioid abusers. *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Mar; 148(4):374 – 83.
6. Opioid drugs in maintenance and detoxification treatment of opiate addiction; addition of buprenorphine and buprenorphine combination to list of approved opioid treatment medications. Interim final rule. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), Department of Health and Human Services. *Fed Regist* 2003 May 22; 68(99):27937 – 9.
7. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among French addicts in France: a report on 20 fatalities. *J Anal Toxicology* 1998 22:430 – 4.
8. Kronstad R, Selden T, Josefsen M. Analysis of buprenorphine, norbuprenorphine and their glucuronides in urine by liquid chromatography. *J Anal Toxicol* 2003; 27:464 – 70.
9. Henderson D, Friedman SB, Harrid JD et al., CEDIA, A new homogenous immunoassay system. *Clin Chem*. 1986; 32(9): 1637 – 1641.
10. Dixon, et al, Stability Study of Opioids and Benzodiazepines in Urine Sample by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Science and Technology*, (2015) 6:17.
11. Data on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific, 2003.
12. C52-A2, Toxicology and Drug Testing in the Clinical Laboratory; Approved Guideline – Second Edition, *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLIS)* (April 2007).
13. McCance-Katz, et al, The In-Vitro Glucuronidation of Buprenorphine and Norbuprenorphine Determined by Liquid Chromatography-Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry. *Therapeutic Drug Monitoring*, 28:245-251 (April 2006).
14. *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.

## Symbolforklaring:

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



Microgenics Corporation  
46500 Kato Road  
Fremont, CA 94538 USA  
Gratisnummer i USA:  
1-800-232-3342



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

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle rettigheder forbeholdes.  
CEDIA® er et registreret varemærke tilhørende Roche Diagnostics.



Se opdateringer til indlægsedlen på:  
[www.thermofisher.com/diagnostics](http://www.thermofisher.com/diagnostics)