

IVD Uitsluitend voor diagnostisch gebruik *in vitro*

Uitsluitend op recept

REF 10020849 (kit van 3 x 17 ml)
10020850 (pakket met 65 ml)

Beoogd gebruik

De CEDIA® Buprenorphine II Assay is een immunoassay voor homogene enzymen, bedoeld voor kwalitatieve en/of semi-kwantitatieve bepaling van de aanwezigheid van buprenorfine en bijbehorende metabolieten in menselijke urine bij een grensconcentratie van 10 ng/ml. De assay is bedoeld voor gebruik in laboratoria en biedt een eenvoudige en snelle analytische screeningsprocedure voor de detectie van buprenorfine en de bijbehorende metabolieten in menselijke urine. De assay is ontworpen voor gebruik met een aantal klinisch-chemische analyseapparaten.

Met de semi-kwantitatieve modus kan de juiste verdunning van het specimen in laboratoria worden bepaald voor bevestiging met een bevestigingsmethode zoals vloeistofchromatografie-tandemmassaspectrometrie (LC-MS/MS). Daarnaast kunnen met deze modus kwaliteitscontroleprocedures in laboratoria worden vastgesteld.

De assay biedt alleen een voorlopig analytisch testresultaat. Er moet een andere, specifiekere chemische methode worden gebruikt om een bevestigd analytisch resultaat te verkrijgen. Gaschromatografie/massaspectrometrie (GC/MS) of vloeistofchromatografie/tandemmassaspectrometrie (LC-MS/MS) is de aanbevolen bevestigingsmethode.¹

De resultaten van een drugstest moeten altijd worden geëvalueerd op basis van klinische overwegingen en professionele beoordelingen, met name bij gebruik van voorlopige resultaten. Uitsluitend voor diagnostisch gebruik *in vitro*.

Samenvatting en uitleg van de test

Buprenorfine is een semi-synthetisch opioïde analgeticum dat is afgeleid van thebaïne, wat in kleine hoeveelheden in opium voorkomt. Buprenorfine is structureel vergelijkbaar met morfine. Het is een partiële agonist.² Buprenorfine heeft een langere werkingsduur dan morfine en kan sublinguaal als analgeticum worden toegediend. Subutex®, een buprenorfineformulering met hogere dosis, wordt in Europa en daarbuiten veel gebruikt als substitutiebehandeling van een opiaatverslaving.^{3,5} De FDA heeft het gebruik van Subutex en Suboxone®, met buprenorfine als het actieve bestanddeel, goedgekeurd voor de behandeling van een opiaatverslaving in de VS. Subutex and Suboxone zijn de eerste verdovende middelen die onder de US Drug Abuse Treatment Act (DATA) uit 2003 in de VS door een arts kunnen worden voorgeschreven voor de behandeling van een opiaatverslaving.⁶ Er is uitgezonden dat buprenorfine een risico op misbruik met zich meebrengt en kan leiden tot verslaving. Daarnaast is er een aantal sterfgevallen bekend als gevolg van overdosering van intraveneus geïnjecteerde buprenorfine bij gelijktijdig gebruik met andere psychotrope geneesmiddelen, zoals benzodiazepinen.⁷ Buprenorfine wordt primair gemetaboliseerd door N-dealkylering, waardoor norbuprenorfine wordt gevormd, en door conjugatie, waardoor buprenorfine-glucuronide en norbuprenorfine-glucuronide worden gevormd.⁸

De CEDIA Buprenorphine II Assay maakt gebruik van recombinant-DNA-technologie om een uniek immunoassay-systeem voor homogene enzymen te produceren.⁹ De assay is gebaseerd op het bacteriële enzym β-galactosidase (*Escherichia coli*), dat via genetische manipulatie in twee inactieve fragmenten is gesplitst. Deze fragmenten voegen zich weer spontaan samen en vormen vervolgens volledig actieve enzymen die in de assay voor een substraatsplijting zorgen, waardoor een verkleuring ontstaat die via spectrometrie op 570 nm kan worden gemeten.

In deze assay concurreert de analiet in het monster met de analiet die is geconjugeerd tot het inactieve fragment (de enzymdonor) van het enzym β-galactosidase voor de locatie van de antistof. Als het analiet aanwezig is in het monster, bindt dit analiet zich aan de antistof en kan het inactieve enzymfragment een actief enzym vormen. Als het analiet niet aanwezig is in het monster, bindt de antistof zich aan het analiet dat is geconjugeerd tot het inactieve fragment, waardoor de hernieuwde verbinding van inactieve β-galactosidasefragmenten wordt verhinderd en er geen actief enzym wordt gevormd. De hoeveelheid actieve enzymen die wordt gevormd en de resulterende verandering in de absorptie zijn recht evenredig met het analietgehalte van het monster.

Reagentia

- 1 **EA-reconstitutiebuffer**
Bevat bufferzouten, monoklonale anti-buprenorfinederivaat-antistof (muis) 0,8 - 1,0 mg/l, stabilisator en conserveringsmiddel.
- 1a **EA-reagens**
Bevat 0,171 g/l enzym-acceptor, bufferzouten en conserveringsmiddel.
- 2 **ED-reconstitutiebuffer**
Bevat bufferzouten, stabilisatoren en conserveringsmiddelen
- 2a **ED-reagens**
Bevat 0,175 mg/l enzymdonor geconjugeerd tot buprenorfinederivaat, 1,67 g/l chloorfenol rood-β-D-galactopyranoside, stabilisatoren, detergent en conserveringsmiddel.

Aanvullende materialen vereist (worden afzonderlijk verkocht):

REF	Pakketbeschrijving
10021390	CEDIA Negative Calibrator II (1 x 7,5 ml)
10020799	CEDIA Buprenorphine II Calibrator 10 ng/ml (1 x 5 ml)
10020800	CEDIA Buprenorphine II Calibrator 20 ng/ml (1 x 5 ml)
10020801	CEDIA Buprenorphine II Calibrator 50 ng/ml (1 x 5 ml)
10020802	CEDIA Buprenorphine II Calibrator 100 ng/ml (1 x 5 ml)
10020804	CEDIA Buprenorphine II Low (7,5 ng/ml) en High (12,5 ng/ml) Controls (elk 2 x 5 ml)

⚠ Waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen

GEVAAR: Poederreagens bevat ≤ 55% w/w runderalbuminefragmenten (BSA) en ≤ 1% w/w natriumazide. Vloeibare reagens bevat ≤ 0,5% runderalbumine, ≤ 0,2% natriumazide en ≤ 0,1% middelspecifieke antistoffen (muis).

De reagentia zijn schadelijk bij opname door de mond.

H317 - Kan een allergische huidreactie veroorzaken.
H334 - Kan bij inademing allergie- of astmasymptomen of ademhalingsmoeilijkheden veroorzaken.
EUH032 - Vormt zeer giftige gassen in contact met zuren.

Voorkom inademing van stof/nevel/damp/spuitnevel. Verontreinigde werkkleding mag de werkruimte niet verlaten. Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming/gelaatsbescherming dragen. Bij ontoereikende ventilatie een geschikte adembescherming dragen. Bij contact met de huid: Met veel water en zeep wassen. NA INADEMING: Bij ademhalingsmoeilijkheden het slachtoffer in de frisse lucht brengen en laten rusten in een houding die het ademen vergemakkelijkt. Bij huidirritatie of uitslag: Een arts raadplegen. Bij ademhalingsssymptomen: Een ANTIGIFCENTRUM of een arts raadplegen. Verontreinigde kleding wassen alvorens deze opnieuw te gebruiken. Inhoud/verpakking afvoeren naar een geschikte afvallocatie in overeenstemming met lokale/regionale/nationale/internationale regelgeving.

Als er per ongeluk wordt gemorst, reinigt u de oppervlakken waarop is gemorst en voert u het materiaal af conform de SOP (Standard Operating Procedure) van uw laboratorium en de lokale en landelijke regelgevingen.

Als de verpakking bij aflevering is beschadigd, neemt u contact op met uw contactpersoon bij de technische ondersteuning (raadpleeg de achterpagina van deze bijsluiter).

Bereiding en opslag van reagentia

Zie de onderstaande paragrafen voor de bereidingswijze van de oplossingen. Haal het pakket pas vlak voordat u de oplossingen gaat bereiden uit de koeling (2-8 °C).

Bereid de oplossingen in de volgende volgorde, om mogelijke besmetting te voorkomen.

R2-oplossing (enzymdonor)

Sluit Fles 2a (ED-reagens) aan op Fles 2 (ED-reconstitutiebuffer) met behulp van een van de bijgesloten verloopstukken. Meng de stoffen door het geheel voorzichtig om te keren en zorg dat al het gelyofiliseerde materiaal uit Fles 2a terechtkomt in Fles 2. Voorkom schuimvorming. Verwijder Fles 2a en het verloopstuk van Fles 2, en gooi deze weg. Sluit Fles 2 af met een dop en laat de fles ongeveer 5 minuten op kamertemperatuur (21-25 °C) staan. Meng de inhoud opnieuw. Schrijf de reconstitutedatum op het label van de fles. Plaats de fles direct in het reagenscompartiment van de analyzer of in de koeling (2-8 °C) en laat deze 30 minuten staan voordat u de inhoud gebruikt.

R1-oplossing (enzym-acceptor)

Sluit Fles 1a (EA-reagens) aan op Fles 1 (EA-reconstitutiebuffer) met behulp van een van de bijgesloten verloopstukken. Meng de stoffen door het geheel voorzichtig om te keren en zorg dat al het gelyofiliseerde materiaal uit Fles 1a terechtkomt in Fles 1. Voorkom schuimvorming. Verwijder Fles 1a en het verloopstuk van Fles 1, en gooi deze weg. Sluit Fles 1 af met een dop en laat de fles ongeveer 5 minuten op kamertemperatuur (21-25 °C) staan. Meng de inhoud opnieuw. Schrijf de reconstitutedatum op het label van de fles. Plaats de fles direct in het reagenscompartiment van de analyzer of in de koeling (2-8 °C) en laat deze 30 minuten staan voordat u de inhoud gebruikt.

⚠ **OPMERKING 1:** de componenten in dit pakket dienen als een integrale eenheid te worden gebruikt. Meng geen componenten die uit verschillende partijen afkomstig zijn.

⚠ **OPMERKING 2:** Voorkom kruisbesmetting van reagentia door de reagensdoppen op de juiste reagensflessen te plaatsen. De R2-oplossing (enzymdonor) moet een oranjegele kleur hebben. Een rode of roodpaarse kleur geeft aan dat het reagens is besmet en moet worden weggegooid. Gooi de reagentia 1 en/of 2 weg als er sprake is van turbiditeit of precipitaten.

OPMERKING 3: de R1- en R2-oplossingen moeten dezelfde opslagtemperatuur hebben als het reagenscompartiment van de analyzer voordat de assay wordt uitgevoerd. Raadpleeg het analyzer-specifieke applicatiedocument voor aanvullende informatie.

Bewaar reagentia bij 2-8°C. **NIET INVRIEZEN.**

Voor informatie over de houdbaarheid van de ongeopende componenten raadpleegt u de houdbaarheidsdatum op de verpakking of de labels van de flacons.

R1-oplossing: 60 dagen gekoeld bewaren in de analyzer of bij 2-8 °C.

R2-oplossing: 60 dagen gekoeld bewaren in de analyzer of bij 2-8 °C.

Specimen verzamelen en behandelen

Verzamel de urinemonsters in plastic of glazen containers. Zorg ervoor dat de chemische integriteit van het urinemonster behouden blijft vanaf het moment van verzamelen tot het uitvoeren van de assay.

Monsters die op kamertemperatuur worden bewaard en niet binnen 8 dagen na aankomst op het laboratorium voor het eerst worden geanalyseerd,¹⁰ dienen maximaal 30 dagen veilig en gekoeld te worden bewaard bij 2-8 °C.^{11,12} Voor een langere opslag voorafgaand aan de analyse of het bewaren van monsters na de analyse, kunnen urinemonsters worden bewaard bij -20 °C.¹³ Onderzoeken hebben uitgewezen dat de buprenorfine-analyten in urine stabiel zijn bij -20°C gedurende maximaal 85 dagen.¹³

Laboratoria die de verplichte SAMHSA-richtlijnen volgen, dienen de richtlijnen voor "Gekoelde kortetermijnopslag" en "Langetermijnopslag" van SAMSHA te raadplegen.¹⁴

Voorkom schuimvorming en herhaald invriezen en ontdoien van de monsters om de integriteit van de monsters te beschermen. Zorg ervoor dat de gepipetteerde monsters niet besmet raken met vuil. Het wordt aanbevolen zeer troebele monsters voor de analyse te centrifugeren. Bevroren monsters moeten worden ontdooid en voorafgaand aan de analyse worden gemengd. Vervalsing van het urinemonster kan tot foutieve resultaten leiden. Neem bij vermoeden van vervalsing een nieuw monster af en stuur beide monsters naar het laboratorium voor onderzoek.

Behandel alle urinemonsters alsof deze mogelijk besmettelijk zijn.

Assayprocedure

De CEDIA Buprenorphine II Assay kan worden uitgevoerd met automatische klinische analyzers die een constante temperatuur kunnen aanhouden, door middel van pipettering, met gemengde reagentia, door het meten van de snelheid van de enzymatische reactie bij 570 nm en door nauwkeurige timing van de reactie.

Raadpleeg de specifieke toedieningsinstructies van elke analyzer voor de chemische parameters voordat u de assay uitvoert.

Kwalitatieve analyse

Gebruik de CEDIA Buprenorphine II Cutoff Calibrator (10 ng/ml) voor kwalitatieve analyses.

Semi-kwantitatieve analyse

Gebruik alle vijf de kalibrators voor semi-kwantitatieve analyse.

Kwaliteitscontrole en kalibratie

Het is in laboratoria noodzakelijk om controlespecimens te gebruiken om een juiste assayprestatie te kunnen waarborgen. Zorg ervoor dat de controleresultaten binnen de aan de hand van laboratoriumprocedures en -richtlijnen vastgestelde bereiken vallen. Als de resultaten buiten de vastgestelde bereiken vallen, zijn de assayresultaten ongeldig. Alle vereiste maatregelen voor kwaliteitscontrole moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de plaatselijke, regionale en/of landelijke regels of accreditatievereisten. Elk laboratorium dient zelf een testfrequentie voor kwaliteitscontrole in te stellen.

Resultaten en verwachte waarden

Kwalitatief

De kalibrator van 10 ng/ml wordt gebruikt als een grenswaardenreferentie om 'positieve' en 'negatieve' monsters van elkaar te onderscheiden. Een monster dat een verandering in de absorptiewaarde (ΔA) laat zien die gelijk aan of groter is dan de waarde die met de grenswaardenkalibrator is verkregen, wordt als positief beschouwd. Een monster dat een verandering in de absorptiewaarde (ΔA) laat zien die kleiner is dan de waarde die met de grenswaardenkalibrator is verkregen, wordt als negatief beschouwd.

Semikwantitatief

Er kan een schatting van de middelenconcentratie in de monsters worden verkregen door een standaardcurve op te stellen met alle kalibrators en de monsterconcentraties vanaf de standaardcurve te schatten. Monsterresultaten die boven de hoge kalibrator uit komen, moeten worden verdund met de negatieve urinekalibrator en opnieuw worden getest.

Beperkingen

1. Een positief resultaat van deze assay toont alleen de aanwezigheid van buprenorfine of de bijbehorende metabolieten aan en hoeft niet noodzakelijkerwijs te correleren met de mate waarin fysiologische en psychologische effecten optreden. Dit is een screeningstest. Alle positieve resultaten moeten worden bevestigd via GC/MS of LC-MS/MS.
2. Het is mogelijk dat substanties die afwijken van hetgeen in het specificiteitonderzoek is onderzocht, van invloed zijn op de test en valse resultaten veroorzaken.
3. Let op bij het rapporteren van concentratieresultaten, omdat vele factoren, zoals vloeistofinname en andere biologische factoren, van invloed kunnen zijn op het resultaat van een urinetest.
4. Prestatiekenmerken voor de prestatie van de CEDIA Buprenorphine II Assay zijn niet vastgesteld met andere lichaamsvloeistoffen dan menselijke urine.

Specifieke prestatiekenmerken

Hieronder ziet u kenmerkende prestatieresultaten die met de Beckman Coulter AU680-analyzer zijn verkregen. De resultaten die in uw laboratorium zijn verkregen, kunnen van deze gegevens afwijken.

Nauwkeurigheid

De monsters werden geprepareerd door buprenorfine toe te voegen aan schone urine op het grenswaardeniveau en 25%, 50%, 75% & 100% boven en onder het grenswaardeniveau. Vervolgens zijn ze getest in zowel kwalitatieve als semi-kwantitatieve modi volgens het CLSI-protocol (Clinical Laboratory and Standards Institute). De hieronder weergegeven resultaten zijn gegenereerd door alle monsters te testen in replicaties van 2, tweemaal per dag gedurende 20 dagen, totaal n=80. De representatieve gegevens worden hieronder weergegeven.

Kwalitatieve onderzoeksanalyse

Concentratie toegevoegde buprenorfine (ng/ml)	% van grenswaarde (10 ng/ml)	LC-MS/MS (ng/ml)	Totale nauwkeurigheid (n=80)	
			Aantal bepalingen	Resultaten immunoassay (Negatief/positief)
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

Semi-kwantitatieve onderzoeksanalyse

Concentratie toegevoegde buprenorfine (ng/ml)	% van grenswaarde (10 ng/ml)	LC-MS/MS (ng/ml)	Totale nauwkeurigheid (n=80)	
			Aantal bepalingen	Resultaten immunoassay (Negatief/positief)
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

Nauwkeurigheid

Er zijn honderddrieënvijftig urinemonsters van patiënten geanalyseerd met de CEDIA Buprenorphine II Assay in zowel kwalitatieve als semi-kwantitatieve modi en de resultaten zijn vergeleken met LC-MS/MS.

Kwalitatief nauwkeurigheidsonderzoek met LC-MS/MS voor alleen buprenorfine als referentiemethode

Resultaten kandidaat-toestel	Negatief	< 50% van grenswaardeconcentratie met LC-MS/MS (< 5 ng/ml)	Rond de grenswaarde - negatief (Tussen 50% onder de grenswaarde en de grenswaardeconcentratie zoals bepaald door LC-MS/MS) (5 - 9,9 ng/ml)	Rond de grenswaarde - positief (Tussen de grenswaarde en 50% boven de grenswaardeconcentratie zoals bepaald door LC-MS/MS) (10 - 15,0 ng/ml)	Hoge positieve waarden (Meer dan 50% boven de grenswaardeconcentratie) (> 15,0 ng/ml)
Positief	31*	11*	4*	5	45
Negatief	49	2	6	0	0

Semi-kwantitatief nauwkeurigheidsonderzoek met LC-MS/MS voor alleen buprenorfine als referentiemethode

Resultaten kandidaat-toestel	Negatief	< 50% van grenswaardeconcentratie met LC-MS/MS (< 5 ng/ml)	Rond de grenswaarde - negatief (Tussen 50% onder de grenswaarde en de grenswaardeconcentratie zoals bepaald door LC-MS/MS) (5 – 9,9 ng/ml)	Rond de grenswaarde - positief (Tussen de grenswaarde en 50% boven de grenswaardeconcentratie zoals bepaald door LC-MS/MS) (10 – 15,0 ng/ml)	Hoge positieve waarden (Meer dan 50% boven de grenswaardeconcentratie) (> 15,0 ng/ml)
Positief	32 *†	11*	4*	5	45
Negatief	48	2	6	0	0

***Tabel voor discordante monsters**

Nauwkeurigheidsmoesters zijn gesorteerd op basis van de LC-MS/MS-concentratie voor alleen buprenorfine. In de onderstaande tabel worden de monsters weergegeven met een buprenorfineconcentratie onder de grenswaarde en waarin het CEDIA Buprenorfine II Assay-resultaat positief is, aangezien er buprenorfine-metabolieten zijn gedetecteerd.

Monster-ID	EIA		LC-MS/MS-concentratie (ng/ml)				
	Kwalitatieve modus	SQ (ng/ml)	Bup***	NorBup [#]	Bup-Glu [†]	NorBup-Glu [‡]	Totaal door LC-MS/MS
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 [‡]	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

Vervolg van tabel

Monster-ID	EIA		LC-MS/MS-concentratie (ng/ml)				
	Kwalitatieve modus	SQ (ng/ml)	Bup***	NorBup [#]	Bup-Glu [†]	NorBup-Glu [‡]	Totaal door LC-MS/MS
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: Onderlimiet van kwantificering (0,65 ng/ml), > ULOQ: Bovenlimiet van kwantificering (1000 ng/ml);
 *** Bup: Buprenorfine;
 # NorBup: Norbuprenorfine;
 † Bup-Glu: Buprenorfine-β-D-glucuronide;
 ‡ NorBup-Glu: Norbuprenorfine-β-D-glucuronide;
 †† Extra discordant monster voor de semi-kwantitatieve modus

Analytische terugwinning en lineariteit van de verdunning

Om de lineariteit van de verdunning aan te tonen met het oog op verdunning van het monster en kwaliteitscontrole van het gehele assaybereik, werd er buprenorfine aan schone urine toegevoegd tot het hoge kalibratorniveau (100 ng/ml) en vervolgens stapsgewijs verdund met schone urine om 10 tussenniveaus te creëren. Elk monster werd getest in replicaten van 5 in de semi-kwantitatieve modus en het gemiddelde werd gebruikt om het terugwinningspercentage te bepalen in vergelijking met de verwachte doelwaarde. De representatieve gegevens worden hieronder weergegeven.

Buprenorfine		Terugwinning (%)
Doelconcentratie (ng/ml)	Geobserveerde concentratie (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

Specificiteit

De kruisreactiviteit van buprenorfine en bijbehorende metabolieten is geëvalueerd door bekende hoeveelheden van elk analiet toe te voegen aan schone urine. Zoals in de resultaten in onderstaande tabel wordt aangetoond, lieten buprenorfine, norbuprenorfine en norbuprenorfine-glucuronide een kruisreactiviteit van ≥ 100% zien. Buprenorfine-glucuronide liet minder kruisreactiviteit zien.

Buprenorfine en bijbehorende metabolieten	Geteste concentratie (ng/ml)	Pos/Neg	Kruisreactiviteit (%)
Buprenorfine	10	Pos	100
Norbuprenorfine	8	Pos	125
Buprenorfine-β-D-glucuronide	13	Pos	76,9
Norbuprenorfine-β-D-glucuronide	10	Pos	100

Kruisreactiviteit van structureel gerelateerde en niet-gerelateerde opiaatverbindingen

Structureel gerelateerde verbindingen en andere opiaten	Geteste concentratie (ng/ml)	Pos/Neg	Kruisreactiviteit (%)
6-acetylmorfine	100.000	Neg.	< 0,01
Diacetylmorfine (heroïne)	100.000	Neg.	< 0,01
Codeïne	100.000	Neg.	< 0,01
Dextromethorfan	100.000	Neg.	< 0,01
Dihydrocodeïne	100.000	Neg.	< 0,01
EDDP (2-ethyldeon-1,5-dimethyl-3,3-difenylpyrrolidine)	100.000	Neg.	< 0,01

Vervolg van tabel

Structureel gerelateerde verbindingen en andere opiaten	Geteste concentratie (ng/ml)	Pos/Neg	Kruisreactiviteit (%)
Fentanyl	100.000	Neg.	< 0,01
Hydrocodon	100.000	Neg.	< 0,01
Hydromorfon	100.000	Neg.	< 0,01
Hydromorfon-β-D-glucuronide	10.000	Neg.	< 0,1
LAAM (Levo-alpha-acetylmethadol)	100.000	Neg.	< 0,01
Levorphanol	100.000	Neg.	< 0,01
Methadon	100.000	Neg.	< 0,01
Meperidine	100.000	Neg.	< 0,01
Morfine	100.000	Neg.	< 0,01
Morfine-3β-D-glucuronide	100.000	Neg.	< 0,01
Morfine-6β-D-glucuronide	100.000	Neg.	< 0,01
Nalorfine	100.000	Neg.	< 0,01
Naloxon	100.000	Neg.	< 0,01
Naltrexon	100.000	Neg.	< 0,01
Norcodeïne	100.000	Neg.	< 0,01
Norhydrocodon	100.000	Neg.	< 0,01
Norpropoxyfeen	100.000	Neg.	< 0,01
Noroxycodon	100.000	Neg.	< 0,01
Noroxymorfon	100.000	Neg.	< 0,01
Oxymorfon-β-D-glucuronide	10.000	Neg.	< 0,1
Oxycodon	100.000	Neg.	< 0,01
Oxymorfon	100.000	Neg.	< 0,01
Tapentadol	100.000	Neg.	< 0,01
Tramadol	100.000	Neg.	< 0,01

De potentiële kruisreactiviteit van middelen die vaak samen worden toegediend met buprenorfine is geëvalueerd door elke substantie in de aangegeven concentratie toe te voegen aan buprenorfine waar het controlemiddel in lage (7,5 ng/ml) of hoge (12,5 ng/ml) dosis aan was toegevoegd. Er was sprake van kruisreactiviteit met een middel wanneer het geobserveerde resultaat van buprenorfineconcentraties hoger was dan 10 ng/ml. Zoals weergegeven in onderstaande tabel, vertoonden alle geëvalueerde farmacologische bestanddelen minimale kruisreactiviteit bij de geteste concentraties.

Structureel niet-gerelateerde verbindingen toegevoegd aan de hieronder vermelde concentratie lage en hoge controlemiddelen

Kruisreacties met	Concentratie na toevoeging (ng/ml)	Buprenorfineniveau na toevoeging	
		Laag controleniveau	Hoog controleniveau
Paracetamol	500.000	Neg.	Pos
Acetylsalicylzuur	500.000	Neg.	Pos
Amitriptyline	50.000	Neg.	Pos
Amoxicilline	100.000	Neg.	Pos
Amfetamine	1.000.000	Neg.	Pos
Amisulpride	100.000	Neg.	Pos
Benzoyllecgonine	1.000.000	Neg.	Pos
Cafeïne	100.000	Neg.	Pos
Carbamazepine	100.000	Neg.	Pos
Chloorpromazine	100.000	Neg.	Pos
Clomipramine	25.000	Neg.	Pos
Chloroquine	100.000	Neg.	Pos
Cimetidine	500.000	Neg.	Pos
Desipramine	10.000	Neg.	Pos
Doxepine	25.000	Neg.	Pos
Difenylhydramine	100.000	Neg.	Pos
Efedrine	100.000	Neg.	Pos
Fluoxetine	100.000	Neg.	Pos

Vervolg van tabel

Kruisreacties met	Concentratie na toevoeging (ng/ml)	Buprenorfineniveau na toevoeging	
		Laag controleniveau	Hoog controleniveau
Flufenazine	100.000	Neg.	Pos
Hydroxychloroquine	100.000	Neg.	Pos
Ibuprofen	100.000	Neg.	Pos
Imipramine	25.000	Neg.	Pos
Maprotiline	100.000	Neg.	Pos
Mitragynine	100.000	Neg.	Pos
7-hydroxymitragynine	10.000	Neg.	Pos
Nalbufine	100.000	Neg.	Pos
Nortriptyline	50.000	Neg.	Pos
Oxazepam	100.000	Neg.	Pos
Fencyclidine	100.000	Neg.	Pos
Fenobarbital	100.000	Neg.	Pos
Ranitidine	500.000	Neg.	Pos
Secobarbital	100.000	Neg.	Pos
Sulpiride	100.000	Neg.	Pos
Thioridazine	100.000	Neg.	Pos
Trimipramine	25.000	Neg.	Pos

Interferentie

De mogelijke interferentie van pH en endogene fysiologische substanties op de terugwinning van buprenorfine bij gebruik van de CEDIA Buprenorphine II Assay is getoetst door bekende verbindingen van mogelijke interfererende substanties toe te voegen aan de controlemiddelen met lage (7,5 ng/ml) en hoge (12,5 ng/ml) doses bij een grenswaarde van 10 ng/ml. In de aanwezigheid van onderstaande verbindingen werden de controlemiddelen correct gedetecteerd. Dit geeft aan dat er bij deze verbindingen geen interferentie in de assay is geconstateerd.

Verbinding	Geteste concentratie (ng/ml)	Buprenorfineniveau na toevoeging	
		Laag controleniveau	Hoog controleniveau
Paracetamol	10	Neg.	Pos
Aceton	500	Neg.	Pos
Acetylsalicylzuur	10	Neg.	Pos
Ascorbinezuur	150	Neg.	Pos
Cafeïne	10	Neg.	Pos
Creatinine	400	Neg.	Pos
Ethanol	10	Neg.	Pos
Galactose	5	Neg.	Pos
Glucose	1000	Neg.	Pos
Hemoglobine	150	Neg.	Pos
Menselijke serumalbumine	200	Neg.	Pos
Ibuprofen	10	Neg.	Pos
Oxaalzuur	50	Neg.	Pos
Riboflavine	3	Neg.	Pos
Natriumchloride	1000	Neg.	Pos
Ureum	1000	Neg.	Pos
pH	3	Neg.	Pos
pH	4	Neg.	Pos
pH	5	Neg.	Pos
pH	6	Neg.	Pos
pH	7	Neg.	Pos
pH	8	Neg.	Pos
pH	9	Neg.	Pos
pH	10	Neg.	Pos
pH	11	Neg.	Pos

Soortelijk gewicht

Schone urinemonsters met een specifieke zwaartekracht variërend tussen 1,002 en 1,030 werden gesplitst en vermengd met het controlemiddel tot een concentratie van ofwel 7,5 ng/ml ofwel 12,5 ng/ml (respectievelijk de lage en hoge controlemiddelconcentraties). De monsters zijn getest in zowel de kwalitatieve als de semi-kwantitatieve modus. Hierbij is geen interferentie geconstateerd.

Soortelijk gewicht	Buprenorfineniveau na toevoeging	
	Laag controleniveau	Hoog controleniveau
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

Referenties

1. *Mandatory Guideline 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. 5th edition. 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 buprenorfine 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 buprenorfine versus buprenorfine/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 buprenorfine and buprenorfine 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. buprenorfine-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 buprenorfine, norbuprenorfine 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 (CLSI)* (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.

Verklarende woordenlijst:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, Californië 94538, VS
Gratis nummer in de VS:
1-800-232-3342



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

© 2020 Thermo Fisher Scientific Inc. Alle rechten voorbehouden.
CEDIA® is een gedeponeerd handelsmerk van Roche Diagnostics.



Bijgewerkte bijsluiters zijn beschikbaar op:
www.thermofisher.com/diagnostics