

IVD För användning vid in-vitro diagnostik

Rx Only

REF 10016429 (3 x 17 ml Indiko Kit)
100089 (kit om 3 x 17 ml)
100098 (kit om 65 ml)
1661248 (kit om 495 ml)

Avsedd användning

CEDIA™ Opiate Assay är en in vitro diagnostisk medicinsk anordning avsedd för kvalitativ och semikvantitativ testning av opiater i humant urin.

Testet ger endast ett preliminärt analytiskt testresultat. En mer specifik alternativ kemisk metod måste användas för att få ett bekräftat analytiskt resultat. Gaskromatografi/masspektrometri (GC/MS) är den bekräftande metod som föredras.¹ Kliniska överväganden och yrkesmässig bedömning bör tillämpas för alla resultat från drogmisbrukstester, särskilt när preliminära positiva resultat används.

SAMMANFATTNING OCH FÖRKLARING AV TESTET

Opium utvinns ur opiumvullmon *Papaver somniferums* omogna kapslar.^{2,3} Morfin och kodein är naturligt förekommande opiumalkaloider.^{2,4} Båda har allmänt accepterad medicinsk användning, i huvudsak som smärtstillande medel, dock missbrukas bägge läkemedlen ibland.^{2,6} Heroin är en sammansättning som syntetiserats från opium och är den vanligast missbrukade opiaten.⁷

Opiater (morfin, kodein och heroin) metaboliseras snabbt av kroppen och huvuddelen av metaboliseringen sker i levern.^{4,8} Morfin utsöndras i urin som konjugerat morfin, fritt morfin och andra spårmetaboliter.^{3,4,8} Kodein utsöndras i urin som fritt och konjugerat kodein samt fritt och konjugerat morfin.^{2,5} Efter kodeinadministrering kan totalt kodein elimineras snabbare än totalt morfin, med effekten att en del urinpreparat från kodeinbrukare eventuellt endast visar förekomst av totalt morfin eller en kvot för totalt morfin/totalt kodein större än ett.^{3,5,7} Heroin metaboliseras snabbt i helblod till 6-monoacetylmorfin, som sedan hydrolyseras till konjugerat morfin i levern.^{3,6} Det utsöndras i urin huvudsakligen som konjugerat morfin, men också i små mängder som fritt morfin och 6-monoacetylmorfin.^{3,9} Totalt morfin kan, beroende på dosen och den analytiska metodens sensitivitet, spåras i urin i upp till 72 timmar efter den senaste administreringen av morfin, kodein eller heroin.^{3,5,7,8}

CEDIA Opiate Assay använder rekombinant-DNA-teknik (USA-patent nr 4708929) för att producera ett unikt homogent enzymimmunanalyssystem.⁹ Testet är baserat på bakterieenzymet β -galaktosidas, som genom genteknik har omvandlats till två inaktiva fragment. Dessa fragment återförenas spontant och bildar fullt aktiva enzym som i testformatet klyver ett substrat och genererar en färgförändring som kan mätas spektrofotometriskt.

I testet konkurrerar drog i provet med drog som förenats till ett inaktivt fragment av β -galaktosidas om antikroppsbindningsplatser. Om drogen finns i provet binder det till antikroppen, och lämnar fragment från det inaktiva enzymet fria att bilda aktivt enzym. Om drogen inte finns i provet binder antikroppen till drogen som konjugerats med det inaktiva fragmentet, vilket förhindrar återförening av inaktiva β -galaktosidasfragment och därmed bildas inget aktivt enzym. Mängden aktivt enzym som bildas och den resulterande absorptionsförändringen är proportionella mot mängden drog i provet.

Reagenser

- EA-rekonstitutionsbuffert:** Innehåller citratbuffert, 3 μ g/ml monoklonala musantikroppar mot opiater, buffertsalter, stabiliseringsmedel och konserveringsmedel.
- 1a EA-reagens:** Innehåller 0,171 g/l enzymacceptor, buffertsalter, rengöringsmedel och konserveringsmedel.
- ED-rekonstitutionsbuffert:** Innehåller fosfatbuffert, buffertsalter och konserveringsmedel.
- 2a Enzymdonorreagens:** Innehåller 23,3 μ g/l enzymdonator konjugerad med morfin, 1,67 g/l klorofenol röd- β -D-galaktopyranosid, stabiliseringsmedel och konserveringsmedel.

Extra material: Alternativa streckkodsetiketter (endast katalognr. 100089 och 100098). Tom analysatorflaska för överhällning av EA/ED-lösning (katalognr. 100098). Tom analysatorflaska för överhällning av ED-lösning (endast katalognr. 1661248).

Extra material som krävs (säljs separat):

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

Försiktighetsanvisningar och varningar

FARA: Pulverreagens innehåller ≤ 56 % w/w bovint serumalbumin (BSA) och ≤ 2 % w/w natriumazid. Flytande reagens innehåller $\leq 1,0$ % bovint serum, $\leq 0,3$ % natriumazid och $\leq 0,1$ % läkemedelsspecifika 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

Ta ur kitet från kyl förvaring alldeles innan lösningarna ska förberedas. Bered lösningarna i följande ordning så att risken för eventuell kontamination minimeras:

R2 ezymdonorlösning: Anslut flaska 2a (ED-reagens) till flaska 2 (ED-rekonstitutionsbuffert) med hjälp av en av de bifogade adapterna. Blanda genom att försiktigt vända upp och ned, och se till att allt frystorkat material från flaska 2a förs över till flaska 2. Undvik skumbildning. Ta loss flaska 2a och adaptern från flaska 2 och kassera. Förslut flaska 2 och låt stå ca 5 minuter i rumstemperatur (15–25 °C). Blanda igen. Anteckna rekonstitutionsdatum på flasketiketten.

R1 enzymacceptorlösning: Anslut flaska 1a (EA-reagens) till flaska 1 (EA-rekonstitutionsbuffert) med hjälp av en av de bifogade adapterna. Blanda genom att försiktigt vända upp och ned, och se till att allt frystorkat material från flaska 1a förs över till flaska 1. Undvik skumbildning. Ta loss flaska 1a och adaptern från flaska 1 och kassera. Förslut flaska 1 och låt stå ca 5 minuter i rumstemperatur (15–25 °C). Blanda igen. Anteckna rekonstitutionsdatum på flasketiketten.

ANMÄRKNING 1: De komponenter som levereras i detta kit är avsedda att användas som en odelad enhet. Blanda inte komponenter från olika partier.

ANMÄRKNING 2: Undvik korskontamination av reagenser genom att matcha reagenskorkar med rätt reagensflaska. R2-lösningen ska vara orangegul till färgen. En mörkröd eller purpurfärgad färg visar att reagensen har kontaminerats och måste kasseras.

ANMÄRKNING 3: R1- och R2-lösningarna måste ha samma temperatur som analysatorns förvaringsfack för reagens innan testet utförs. Se analysatorspecifikt tillämpningsblad för ytterligare upplysningar.

ANMÄRKNING 4: Säkerställ den EA-rekonstituerade reagenslösningens stabilitet genom att skydda den från utdragen, kontinuerlig exponering för starkt ljus.

Förvara reagenser vid 2-8 °C. **FÅR EJ FRYSAS.** För öppnade komponenters stabilitet hänvisas till lådans eller flaskans etikett för uppgifter om utgångsdatum.

R1-lösning: 60 dagar kyl i analysator eller vid 2-8 °C.

R2-lösning: 60 dagar kyl i analysator eller vid 2-8 °C.

Insamling och hantering av prover

Samla in urinprover i plast- eller glasbehållare.

Prover som förvaras i rumstemperatur och som inte genomgår inledande test inom 7 dagar¹⁰ efter ankomst till laboratoriet ska placeras i en säker kylenhet vid 2 till 8 °C i upp till två månader.¹¹ För förvaring under längre tid före analys eller för provförvaring efter analys, kan urinprov förvaras vid -20 °C.^{11,12}

Laboratorier som följer SAMHSA obligatoriska riktlinjer ska följa kraven i SAMHSA "Short-Term Refrigerated Storage" (kyl korttidsförvaring) och "Long-Term Storage" (kyl långtidsförvaring).¹³

Skydda provets integritet genom att undvika skumbildning och upprepade 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.

Testförfarande

Kemiska analysatorer som kan upprätthålla en konstant temperatur, pipettera prover, blanda reagenser, mäta enzymatiska hastigheter och tidsberäkna reaktionen exakt, kan användas för att göra detta test. Tillämpningsblad med specifika instrumentparametrar finns att få från Microgenics, en del av Thermo Fisher Scientific.

Extra streckkodsetiketter för semikvantitativ bestämning medföljer endast kiten om 17 ml och 65 ml. Används för att klistra över varje flasketikett med rätt etikett.

Kvalitetskontroll och kalibrering¹⁴

Kvalitativ analys

För kvalitativ analys av prover används multidrogskalibrator, primära kliniska brytpunkter, valfria brytpunkter eller sekundära brytpunkter för att analysera resultaten. Se analysatorspecifikt tillämpningsblad.

Semikvantitativ analys

För semikvantitativ analys av prover används multidrogskalibrator, primära kliniska brytpunkter, valfria brytpunkter eller sekundära brytpunkter tillsammans med den negativa kalibratoren samt multidrogskalibratörer, mellan och höga, för att analysera resultaten.

Enligt god laboratoriepraxis bör kontroller köras varje dag patientprover testas och varje gång kalibrering görs. Det rekommenderas att två nivåer av kontroller körs, en 25 % över vald brytpunkt och den andra 25 % under vald brytpunkt. Använd CEDIA Multi-Drug Clinical Control Set, Specialty Control Set eller Optional Control Set vid kvalitetskontroll. Omkalibrera testet om reagenserna ändrats eller om kontrollresultaten är utanför fastställda gränser. Varje laboratorium ska fastställa sin egen kontrollfrekvens. Basera bedömningen av kvalitetskontrollen på erhållna kontrollvärden, som ska falla inom angivna gränser. Om någon tendens eller plötsliga skiftningar i värden upptäcks ska alla driftparametrar ses över. Kontakta teknisk kundtjänst för vidare hjälp. Alla kvalitetskontrollkrav ska utföras i enlighet med lokala, regionala och/eller nationella föreskrifter eller ackrediteringskrav.

Resultat och förväntade värden

Kvalitativa resultat

Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs eller Secondary Cutoffs (som var och en innehåller 300 ng/ml morfin) används som referens vid särskiljandet mellan positiva och negativa prover. Prover som ger ett svarsvärde som är lika med eller större än brytpunktskalibratorens svarsvärde anses vara positiva. Prover som ger ett svarsvärde som är lägre än brytpunktskalibratorens värde anses vara negativa. Se analysatorspecifikt tillämpningsblad för ytterligare uppgifter.

Semikvantitativa resultat

Multi-Drug Calibrator, Primary Clinical Cutoffs, Optional Cutoffs eller Secondary Cutoffs, använda tillsammans med Negative och Multi-Drug Intermediate och High Calibrators, kan användas för att uppskatta relativ koncentration av opiater.

Försiktighet måste iaktas när koncentrationsresultat rapporteras eftersom det finns många andra faktorer som kan påverka resultat för urintest som t.ex. vätskeintag och andra biologiska faktorer.

Begränsningar

1. Ett positivt testresultat visar förekomst av opiater; det varken visar eller mäter intoxication.
2. Vallmofrön kan innehålla opiater, och förtäring av produkter som innehåller vallmofrön kan orsaka att ett testresultat blir positivt.^{15,16}
3. Andra substanser och/eller faktorer som inte är listade kan interferera med testet och orsaka felaktiga resultat (t.ex. tekniska eller procedurmässiga fel).
4. Vid semikvantitativt förfarande ger CEDIA Opiate Asssay endast ungefärliga kumulativa koncentrationer för den drog som testas.

Specifika prestandaegenskaper

Typiska prestandaresultat erhållna från Hitachi-analysator 717 visas nedan.¹⁷ De resultat som erhålls i ditt laboratorium kan avvika från dessa uppgifter. Se analysatorspecifikt tillämpningsblad för ytterligare analysatorspecifika prestandaresultat.

Precision

Studier över uppmätt precision, med färdiga reagenser och kalibratörer gav följande resultat i mA/min med en Hitachi-analysator 717 när riktlinjer för NCCLS-modifierat replikationsexperiment användes.

ng/ml	Precision inom körning			Total precision		
	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
Standard-avvikelse (SD)	4,23	4,54	4,84	11,38	15,04	15,27
% variationskoefficient (CV)	1,6	1,4	1,3	4,2	4,8	4,2

Exakthet

Sexhundra urinprov testades med CEDIA Opiate Asssay med Hitachi-analysator 717 och med Syva Emit[®] II Opiate Asssay (referensmetod). Resultaten var följande:

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

Känslighet 100 %
Specificitet 99,4 %

*2 av de 3 proverna testades med GC/MS och befanns innehålla respektive 227 och 241 ng/ml total morfin. Det tredje provet testades med Emit[®] II semikvantitativt protokoll och gav en koncentration på 196 ng/ml. Provet testades med GC/MS och befanns innehålla höga koncentrationer av imipramin och dess metaboliter.

Specificitet

När följande moderföreningar och metaboliter testades med CEDIA Opiate Asssay gav de följande resultat för procentuell korsreaktivitet:

Samansättning	% korsreaktivitet
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
Oxymorfon	1,9
Oxykodon	3,1

Höga koncentrationer av rifampicin kan orsaka ett felaktigt positivt resultat. En koncentration på 100 000 µg/ml floxin kan orsaka ett positivt resultat.

Strukturellt orelaterade sammansättningar testades med CEDIA Opiate Asssay och gav ett negativt svar när de testades vid koncentrationerna nedan.

Samansättning	ng/ml	Samansättning	ng/ml
Paracetamol	500 000	Levotyroxin	50 000
Acetylsalicylsyra	500 000	Metadon	500 000
Amoxicillin	100 000	Metamfetamin	500 000
Amfetamin	500 000	Nifedipin	500 000
Bensoylekgonin	500 000	Fencyklidin	500 000
Captopril	500 000	Fenobarbital	500 000
Klordiazepoxid	100 000	Propoxyfen	100 000
Cimetidin	500 000	Ranitidin	500 000
Diazepam	100 000	Salicylsyra	500 000
Digoxin	100 000	Sekobarbital	500 000
Enalapril	500 000	11-nor- Δ^9 -THC-COOH	10 000
Fluoxetin	500 000	Verapamil	500 000
Ibuprofen	500 000		

Inga interferenser observerades från följande substanser, som lagts till de normala endogena koncentrationerna funna i urin, när de testades med CEDIA Opiate Asssay:

Substans	Koncentration	Substans	Koncentration
Aceton	≤ 1,0 g/dl	Hemoglobin	≤ 0,3 g/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	≤ 6,0 g/dl
Glukos	≤ 3,0 g/dl		

Sensitivitet

För den kvalitativa tillämpningen var detektionsgränsen (LOD) 21,6 ng/ml.

Referenser

- 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.
- Ciuiti 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, Llaatyshv, 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 on file at Microgenics Corporation, a part of Thermo Fisher Scientific.

Ordlista:

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



Microgenics Corporation
46500 Kato Road
Fremont, CA 94538 USA
Kundtjänst och
teknisk support i USA:
1-800-232-3342



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



För uppdateringar av bipacksedel gå till:
www.thermofisher.com/diagnostics

Övriga länder:

Kontakta din lokala Thermo Fisher Scientific-representant.

10006508-8-SV
2019 10

thermo
scientific