

ARK™ Gabapentin Assay

Bitte lesen Sie diese Packungsbeilage für den ARK Gabapentin Assay von ARK Diagnostics, Inc. vor der Verwendung sorgfältig durch und befolgen Sie die Anweisungen. Die Zuverlässigkeit der Testergebnisse kann nur dann gewährleistet werden, wenn die Anweisungen in dieser Packungsbeilage befolgt werden.

Melden Sie alle schwerwiegenden Vorfälle im Zusammenhang mit diesem Produkt dem Hersteller und gegebenenfalls der zuständigen Behörde. Eine Zusammenfassung der Sicherheit und Leistung ist über die Eudamed (Europäische Datenbank für Medizinprodukte) erhältlich, SRN: US-MF-000023925.

Kundenservice


48089 Fremont Blvd

Fremont, CA 94538 USA

Tel: 1-877-869-2320

Fax: 1-510-270-6298

customersupport@ark-tdm.com

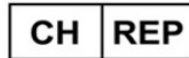
www.ark-tdm.com



2797











EC REP

Emergo Europe
Westervoortsedijk 60
6827 AT Arnhem
Niederlande



MedEnvoy Switzerland
Gotthardstrasse 28
6302 Zug
Schweiz

Verwendete Symbole

	Chargenbezeichnung	 JJJJ- MM-TT	Verwendbar bis / Verfallsdatum
	Bestellnummer		Hersteller
	Autorisierte Vertretung	 2797	CE-Zeichen mit Kennnummer der Benannten Stelle
	<i>In-vitro</i> -diagnostisches Medizinprodukt		Temperaturbeschränkung
	Siehe Gebrauchsanweisung		Reagenz 1/ Reagenz 2
Rx Only	Verwendung nur gemäß Vorschrift		

1 Name

ARKTM Gabapentin Assay

2 Verwendungszweck

Der ARK Gabapentin Assay ist ein homogener Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung von Gabapentin in Humanserum oder -plasma mit klinisch-chemischen Analysensystemen. Die gemessenen Gabapentin-Konzentrationen unterstützen die Therapie von Patienten, die mit Gabapentin behandelt werden.

3 Zusammenfassung und Erläuterungen zum Test

Gabapentin [Neurontin[®], 1-(Aminomethyl)-Cyclohexyl-Essigsäure] wird eingesetzt zur unterstützenden Therapie in der Behandlung von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung bei Patienten über 12 Jahren mit Epilepsie und als Zusatztherapie zur Behandlung partieller Anfälle bei pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis 12 Jahren. Gabapentin wird außerdem eingesetzt zur Behandlung von Post-Zoster-Neuralgien bei Erwachsenen.¹

4 Grundlagen des Verfahrens

Der ARK Gabapentin Assay ist ein homogener Immunoassay, bei dem der Wirkstoff in der Probe mit Gabapentin, das mit dem Enzym Glukose-6-Phosphat Dehydrogenase (G6PDH) gekoppelt wurde, um eine Bindung an das Antikörper-Reagenz konkurriert. Je mehr Antikörper es bindet, desto mehr sinkt die Enzymaktivität. Ist Wirkstoff in der Probe vorhanden, steigt die Enzymaktivität. Sie ist direkt proportional zur Wirkstoffkonzentration. Das aktive Enzym wandelt das Koenzym Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) zu NADH um. Dieses wird spektralphotometrisch als Änderung der Extinktionsrate gemessen. Das endogene Serum G6PDH hat keinen störenden Einfluss auf die Ergebnisse, da das Koenzym NAD lediglich mit dem bakteriellen Enzym im Assay interagiert.

5 Reagenzien

REF	Produktbeschreibung	Menge / Volumen
5025-0001-00	ARK Gabapentin Assay	1 X 28 mL
5025-0001-01	Reagenz [R1] – Antikörper/Substrat Polyklonale Kaninchen-Antikörper gegen Gabapentin, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, bovines Serumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	
	Reagenz [R2] – Enzym	1 X 14 mL

	Mit bakteriellem G6PDH gekoppeltes Gabapentin, Puffer, bovines Serumalbumin, Natriumazid und Stabilisatoren	
--	---	--

Handhabung und Lagerung der Reagenzien

Die ARK Gabapentin Assay Reagenzien werden gebrauchsfertig geliefert und können direkt aus dem Kühlschrank verwendet werden. Wenn die Reagenzien nicht in Gebrauch sind, lagern Sie sie bei 2-8°C aufrecht und fest verschlossen. Die Reagenzien sind bis zum Verfallsdatum auf dem Etikett stabil, wenn sie gemäß Anweisung gelagert werden. Frieren Sie die Reagenzien nicht ein. Vermeiden Sie eine längere Einwirkung von Temperaturen über 32°C. **Unsachgemäße Lagerung der Reagenzien kann die Leistung des Assays beeinträchtigen.**

Die ARK Gabapentin Produkte enthalten $\leq 0.09\%$ Natriumazid. Zur Vorsicht sollten alle betroffenen Leitungen, auch die der Geräte mit ausreichend Wasser gespült werden, um eine mögliche Ansammlung von explosiven Metallaziden zu verhindern. Für alle übrigen Assay-Komponenten ist keine besondere Handhabung erforderlich.

6 Warnhinweis und Vorsichtsmaßnahmen

- **In-vitro-Diagnostikum.** Verwendung nur gemäß Vorschrift.
- Die Reagenzien **R1** und **R2** werden als zusammengehörendes Set geliefert und dürfen nicht mit Reagenzien aus anderen Chargen gemischt werden.
- Die Reagenzien enthalten $\leq 0.09\%$ Natriumazid.

7 Probenabnahme und Vorbereitung für die Analyse

- Jedes Labor ist selbst dafür verantwortlich, gemäß seinen Qualitätsverfahren eine geeignete Probe für die Analyse bereitzustellen.
- Als Probenmaterial wird Serum oder Plasma benötigt. Aus Gründen der Konsistenz wird empfohlen, für jeden Patienten immer das gleiche Probenmaterial zu verwenden. Eine Talspiegelprobe (vor Dosierung) im Steady State gilt im Allgemeinen als konsistentestes Probenmaterial für das Therapeutische Drug Monitoring von Gabapentin. Notieren Sie die Zeit der Blutabnahme nach der letzten Dosis.
- Vollblut ist als Probenmaterial nicht geeignet. Mit diesem Assay können die folgenden Antikoagulantien verwendet werden.
 - Natrium-Heparin
 - Lithium-Heparin
 - Kalium-EDTA

- Die Blutabnahme muss mit Entnahmeröhrchen erfolgen, die für das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) geeignet sind.
- Befolgen Sie bei der Abnahme, Verarbeitung und Zentrifugation der Probe die Empfehlungen des Herstellers des Entnahmeröhrchens.
- Das CLSI-Dokument GP44-A4 beschreibt Verfahren zur Minimierung von Artefakten bei der Probenabnahme und -handhabung bei üblichen Labortests.²⁵
- Vermeiden Sie Schaumbildung sowie wiederholtes Einfrieren und Auftauen, um die Probenintegrität vom Zeitpunkt der Abnahme bis zum Zeitpunkt der Analyse zu gewährleisten.
- Fibrin, rote Blutkörperchen und andere Partikel können zu fehlerhaften Ergebnissen führen. Sorgen Sie daher für ausreichende Zentrifugierung.
- Die Bildung von Bläschen oder Schaum in der Probe kann zu falschen, zu niedrigen Ergebnissen führen und dazu, dass nicht ausreichend Probenmaterial zur Verfügung steht.
- Jedes Labor sollte sich mit der verfügbaren Literatur und den internen Daten zur Probenstabilität vertraut machen.
- Für die Messung sind frische Proben zu bevorzugen. Zentrifugierte Proben können bei 2-8°C bis zu einer Woche gelagert werden. Verzögert sich die Messung um mehr als eine Woche, können die Proben eingefroren ($\leq -10^{\circ}\text{C}$) bis zu vier Wochen gelagert werden. (Akzeptanzkriterium $\pm 10\%$). Achten Sie darauf, die Anzahl der Einfrier- und Auftauzyklen auf ein Minimum zu beschränken. Es wurde nachgewiesen, dass Proben bis zu drei Einfrier- und Auftauzyklen überstehen, wenn sie bei -20°C gelagert werden.
- **Behandeln Sie alle Patientenproben als potentiell infektiöses Material.**

8 Vorgehensweise

Mitgeliefertes Material

ARK Gabapentin Assay – **REF** 5025-0001-00

ARK Gabapentin Assay, Roche® cobas c pack – **REF** 5025-0001-01

Benötigtes Material – Separat erhältlich

ARK Gabapentin Calibrator – **REF** 5025-0002-00

Qualitätskontrolle – ARK Gabapentin Control – **REF** 5025-0003-00

Geräte

Die Reagenzien **R1** und **R2** müssen vor der Verwendung eventuell in gerätespezifische Reagenzgefäße umgefüllt werden. Vermeiden Sie eine Kreuzkontamination von **R1** und **R2**.

Viele automatisierte klinisch-chemische Analysensysteme mit photometrischer Bestimmung bei 340 nm sind geeignet. Informationen zur Programmierung des ARK Gabapentin Assays finden Sie im

gerätespezifischen Applikationsprotokoll. Dieses erhalten Sie von Ihrem Lieferanten bzw. vom ARK Kundenservice. Die Applikationsprotokolle, die CLIA-kategorisiert wurden oder ein CE-Zeichen tragen, wurden vom Hersteller verifiziert. Es liegt in der Verantwortung des Labors, für die Durchführung des Assays mit anderen Einstellungen oder anderen Analysensystemen die erforderlichen Validierungen durchzuführen.

Informationen zur täglichen Wartung finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch.

Testverfahren

Informationen zur Durchführung bzw. zur Kalibration des Assays finden Sie im gerätespezifischen Benutzerhandbuch.

Kalibration

Führen Sie mit den ARK Gabapentin Calibrators A, B, C, D, E und F eine vollständige 6-Punkt-Kalibration durch. Testen Sie die Kalibratoren in Zweifachbestimmung. Für jede neue Reagenz-Charge ist eine Kalibration erforderlich. Überprüfen Sie die Kalibrationskurve mit mindestens zwei Qualitätskontrollstufen gemäß dem in Ihrem Labor festgelegten Qualitätssicherungsplan.

Gründe für eine Neukalibration

- Wenn eine neue Reagenzcharge verwendet wird
- Wenn die Ergebnisse der Qualitätskontrolle es erfordern
- Wenn das Standard-Laborprotokoll es erfordert

Qualitätskontrolle (QC)

Jedes Labor sollte ein eigenes Qualitätskontroll-Verfahren für den ARK Gabapentin Assay etablieren. Alle Vorgaben für die Qualitätskontrolle und die Messungen sollten unter Berücksichtigung der lokalen, Landes- oder Bundesvorschriften bzw. der Akkreditierungsanforderungen befolgt werden.

Gute Laborpraxis sieht die Messung von mindestens zwei Kontrollkonzentrationen (niedriger bzw. oberer medizinischer Entscheidungspunkt) an jedem Tag vor, an dem Patientenproben gemessen werden bzw. jedes Mal, wenn eine Kalibration durchgeführt wird. Überwachen Sie die Kontrollwerte auf mögliche Trends oder Verschiebungen. Wenn Sie Trends bzw. Verschiebungen erkennen oder wenn eine Wiederfindung innerhalb des definierten Kontrollbereichs nicht möglich ist, überprüfen Sie alle Betriebsparameter entsprechend Ihrer laborspezifischen Qualitätskontrollverfahren. Zur weiteren Unterstützung kontaktieren Sie unseren Kundenservice.

Protokoll für die manuelle Verdünnung

Um Proben mit Wirkstoffkonzentrationen, die über der oberen Bestimmungsgrenze liegen, abschätzen zu können, verdünnen Sie die Probe manuell mit dem Nullkalibrator (CAL A). Multiplizieren Sie das Messergebnis mit dem Verdünnungsfaktor. Wir empfehlen dafür einen vierfachen Verdünnungsfaktor.

$$\text{Manueller Verdünnungsfaktor} = \frac{\text{Volumen der Probe} + \text{Volumen CAL A}}{\text{Probenvolumen}}$$

9 Ergebnisse

Geben Sie Ihre Messergebnisse in µg/mL oder µmol/L an. Um Ergebnisse von µg/mL Gabapentin in µmol/L Gabapentin umzurechnen, multiplizieren Sie den Wert in µg/mL mit dem Faktor 5.84. Der mit diesem Assay erzielte Gabapentin-Wert sollte im Zusammenhang mit zusätzlichen klinischen Informationen verwendet werden. Sollten Fehlermeldungen auftreten, konsultieren Sie das gerätespezifische Benutzerhandbuch.

10 Grenzen des Verfahrens

Dieser Assay ist ausschließlich für die Verwendung in Serum oder Plasma gedacht; weitere Informationen finden Sie im Abschnitt **Probenabnahme und Vorbereitung für die Analyse**. In der Praxis hat sich bewährt, die gleiche Methode (und das gleiche Probenmaterial) einheitlich für jeden Patienten zu verwenden, da es zwischen verschiedenen Methoden potentielle Unterschiede geben kann. Weitere Informationen finden Sie im folgenden Abschnitt **Erwartete Werte**.

11 Erwartete Werte

Für Gabapentin existiert bislang kein etablierter therapeutischer Bereich. Als Referenzbereich wurden Werte von 2 µg/mL bis 20 µg/mL vorgeschlagen.^{2,3} Studien haben gezeigt, dass bei Patienten mit schwer zu behandelnden partiellen Anfällen eine optimale Reaktion auf Gabapentin bei Konzentrationen von >2 µg/mL⁴ bzw. in einem Bereich von 4 bis 11 µg/mL⁵ erzielt wird. In anderen Untersuchungen wird ein höherer Bereich von 6 bis 21 µg/mL² vorgeschlagen. Es wurde berichtet, dass die Toxizität von Gabapentin bei Serumkonzentrationen über 25 µg/mL ansteigt.⁶ Die interindividuelle Variabilität wird beeinflusst durch die dosisabhängige sättigende Absorption des Medikaments und damit durch variable pharmakokinetische Eigenschaften.⁷

Eine eingeschränkte Nierenfunktion erhöht das Risiko einer Anreicherung und damit die Toxizität von Gabapentin. Wie in der Literatur berichtet,⁸⁻¹⁷ kann Gabapentin-Toxizität bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu Koma, Myoklonie, Zittern, Hörsturz,

Bewusstseinsveränderung, Änderungen des Geisteszustandes oder zu Rhabdomyolyse führen. Ältere Patienten ohne bekannte Nierenerkrankungen können für Gabapentin ein höheres Konzentration-zu-Dosis-Verhältnis zeigen als jüngere Erwachsene.¹⁸

Die Wirkstoffkonzentration von Gabapentin sollte jedoch nicht das einzige Instrument in der Medikamententherapie darstellen. Der Assay sollte in Verbindung mit Informationen aus klinischen Untersuchungen und anderen diagnostischen Verfahren verwendet werden. Klinikärzte sollten Patienten während der Einführungsphase einer Therapie und bei der Dosiseinstellung sorgfältig überwachen. Dabei können mehrfache Messungen von Gabapentin notwendig sein.

Der zitierte Referenzbereich der Wirkstoffkonzentrationen soll lediglich eine untere Grenze implizieren, unter der eine therapeutische Reaktion relativ unwahrscheinlich ist, sowie eine obere Grenze, über der eine toxische Reaktion erfolgen kann (jeweils bezogen auf die untersuchte spezifische Patientenpopulation). Klinikärzte, die solche Referenzbereiche heranziehen, sollten dabei beachten, dass Patienten aufgrund individueller Unterschiede durchaus therapeutischen Nutzen aus Serumkonzentrationen außerhalb dieser Bereiche ziehen können oder toxische Reaktionen zeigen, obwohl die Werte unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereiches liegen. Da Gabapentin eine relative kurze Halbwertszeit hat, ist der Zeitpunkt der Probenabnahme im Verhältnis zum Zeitpunkt der Einnahme wichtig für die Interpretation der Wirkstoffkonzentration. Der Zeitpunkt der Probenabnahme sollte so standardisiert sein, dass die niedrigste Serumkonzentration (Talspiegel) vor der nächsten Dosis gemessen wird, vorzugsweise am Morgen.³

12 Spezifische Leistungsmerkmale

Die folgenden Leistungsmerkmale wurden auf einem Roche/Hitachi 917 System ermittelt. Jedes Labor ist selbst verantwortlich für die Überprüfung der Leistungsmerkmale mit den für das laborspezifische Analysensystem festgelegten Geräteparametern.

Sensitivität

Bestimmungsgrenze (LOQ)

Die LOQ des ARK Gabapentin Assays wurde gemäß CLSI Protokoll EP17-A bestimmt und ist definiert als die niedrigste Konzentration, für die eine akzeptable Inter-Assay-Präzision und Wiederfindung beobachtet werden kann ($\leq 20\%$ VK, bei $\pm 15\%$ Wiederfindung). Die LOQ wurde bei $0.75 \mu\text{g/mL}$ festgelegt. Sie ist abhängig von der gerätespezifischen Leistung.

Messbereich

Der Messbereich des Assays beträgt 0,75 bis 40,0 µg/mL. Ergebnisse unterhalb dieses Bereiches werden als <0,75 µg/mL angegeben oder als kleiner als die in Ihrem Labor festgelegte gerätespezifische untere Bestimmungsgrenze. Ergebnisse oberhalb dieses Bereiches werden als >40,0 µg/mL angegeben oder als größer als die in Ihrem Labor festgelegte gerätespezifische obere LOQ.

Wiederfindung

Die Genauigkeit (analytische Wiederfindung) wurde durch Zugabe von konzentriertem Gabapentin zu Gabapentin-freiem Humanserum ermittelt. Eine Stocklösung von hochreinem Gabapentin wurde Gabapentin-freiem Humanserum zugefügt, um Wirkstoffkonzentrationen über den gesamten Messbereich zu gewinnen. Von jeder Probe wurden sechs Wiederholungen auf einem automatischen klinisch-chemischen Analysensystem durchgeführt. Aus den Ergebnissen wurde der Mittelwert berechnet und mit der Zielkonzentration bzw. der errechneten Wiederfindungsrate verglichen. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Wiederfindung in % = 100 X $\frac{\text{Mittlere wiedergefundene Konzentration}}{\text{Theoretische Konzentration}}$

Theoretische Konzentration (µg/mL)	Mittlere wiedergefundene Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung
1.0	0.99	98.5
2.0	2.07	103.3
3.5	3.55	101.3
9.0	8.98	99.7
16.0	16.03	100.2
22.0	22.00	100.0
28.0	27.85	99.5
35.0	35.59	101.7
40.0	41.49	103.7

Durchschnittliche Wiederfindung: 100.9%

Linearität

Gemäß CLSI/NCCLS Protokoll EP6-A wurden Linearitätsstudien durchgeführt. Eine Serumprobe mit 48.0 µg/mL wurde vorbereitet und

proportional mit Gabapentin-freiem Humanserum verdünnt. Die gemessenen Gabapentin-Konzentrationen lagen zwischen 0,75 und 48,0 µg/mL. Die Linearität der spezifischen Verdünnungen galt als akzeptabel, wenn die prozentuale Differenz zwischen den prognostizierten Regressionswerten 1. und 2. Ordnung bei $\pm 10\%$ bzw. $\pm 15\% \leq 1.0 \mu\text{g/mL}$ lag. Die Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Theoretischer Wert (µg/mL)	Ergebnisse (µg/mL)	Prognostizierte Ergebnisse 1. Ordnung	Prognostizierte Ergebnisse 2. Ordnung	% Differenz
0.75	0.73	0.76	0.85	12.0
1.0	1.0	1.0	1.1	8.4
2.4	2.4	2.4	2.4	2.2
3.2	3.3	3.2	3.2	1.1
4.8	4.9	4.8	4.8	0.0
8.0	8.0	8.0	7.9	-0.7
12.0	11.9	12.0	11.9	-0.9
24.0	23.6	23.9	23.8	-0.6
32.0	31.8	31.9	31.8	-0.3
40.0	39.7	39.8	39.9	0.2
48.0*	48.1	47.8	48.1	0.6

*Konzentration oberhalb des messbaren Bereichs.

Methodenvergleich

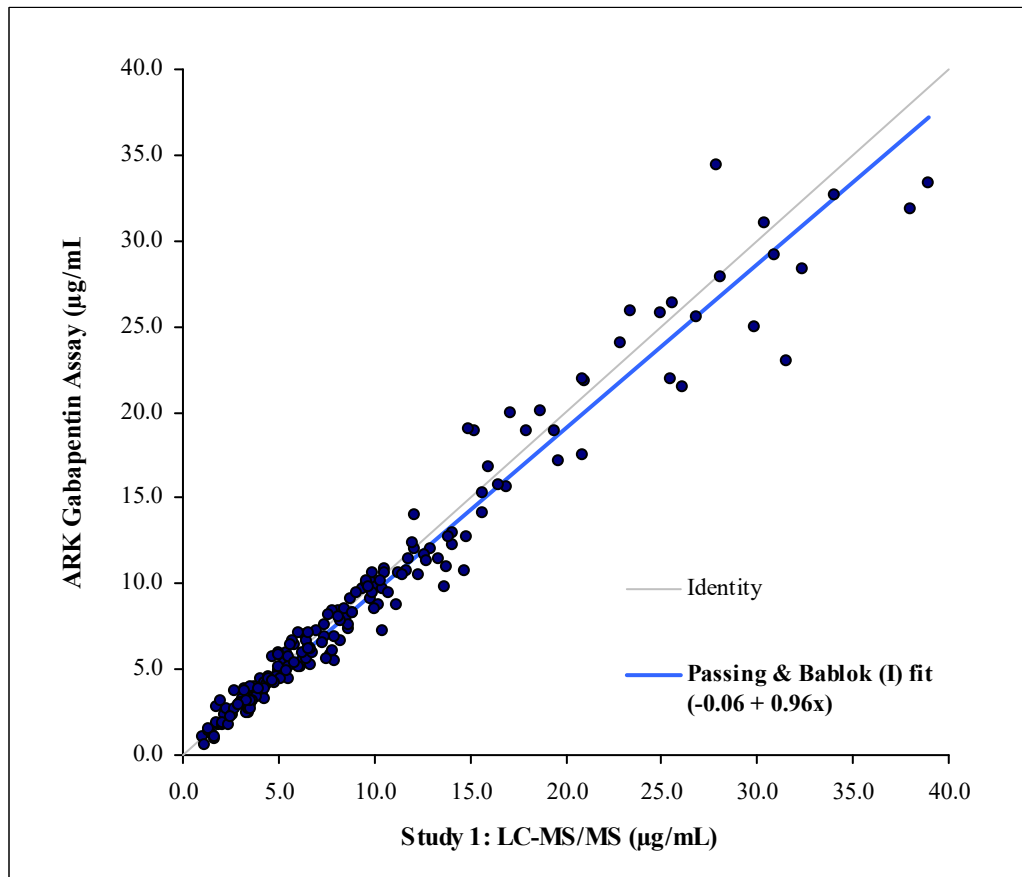
Gemäß CLSI/NCCLS Protokoll EP9-A2 wurden Korrelationsstudien durchgeführt. Die mit dem ARK Gabapentin Assay ermittelten Ergebnisse wurden mit Ergebnissen verglichen, die an drei Studienzentren mit Hochleistungs-Flüssig-Chromatographie-Methoden (LC-MS/MS, Studie 1), HPLC (Studie 2) und LC/MS/MS (Studie 3) ermittelt wurden.

Studie 1

Die mit LC-MS/MS gemessenen Gabapentin-Konzentrationen lagen zwischen 1.0 und 39.0 µg/mL. Die ARK Gabapentin-Werte lagen zwischen 0.6 und 34.4 µg/mL. Die Ergebnisse der Passing-Bablok¹⁹ Regressionsanalyse für die Studie werden im Folgenden zusammengefasst (mit einem Vertrauensbereich von 95%).

Steigung	0.96	(0.92 bis 0.99)
y-Schnittpunkt	- 0.06	(- 0.28 bis 0.18)

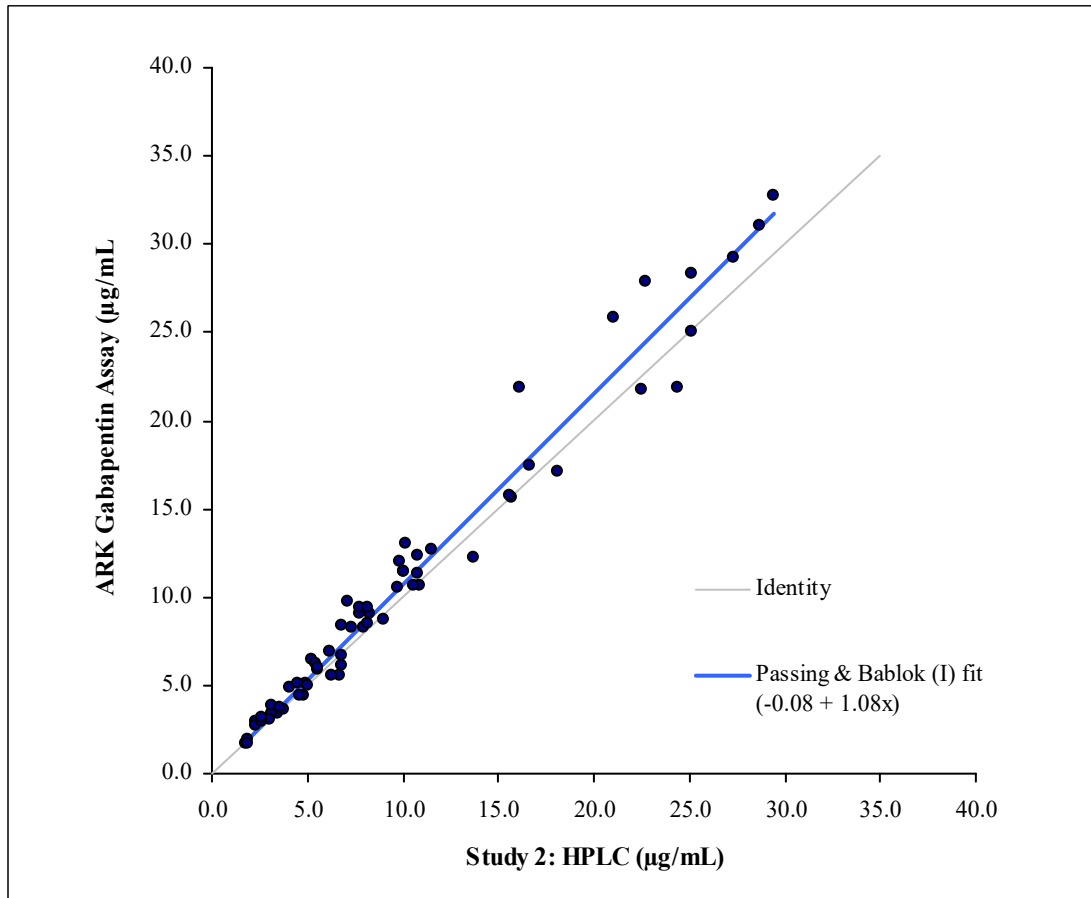
Korrelationskoeffizient (r^2)	0.96	(0.95 bis 0.97)
Anzahl Proben	183	



Studie 2

Die mit HPLC ermittelten Gabapentin-Konzentrationen lagen zwischen 1.8 und 29.4 µg/mL. Die ARK Gabapentin-Werte lagen zwischen 1.6 und 32.6 µg/mL. Die Ergebnisse der Passing-Bablok¹⁹ Regressionsanalyse für diese Studie werden im Folgenden zusammengefasst (mit einem Vertrauensbereich von 95%).

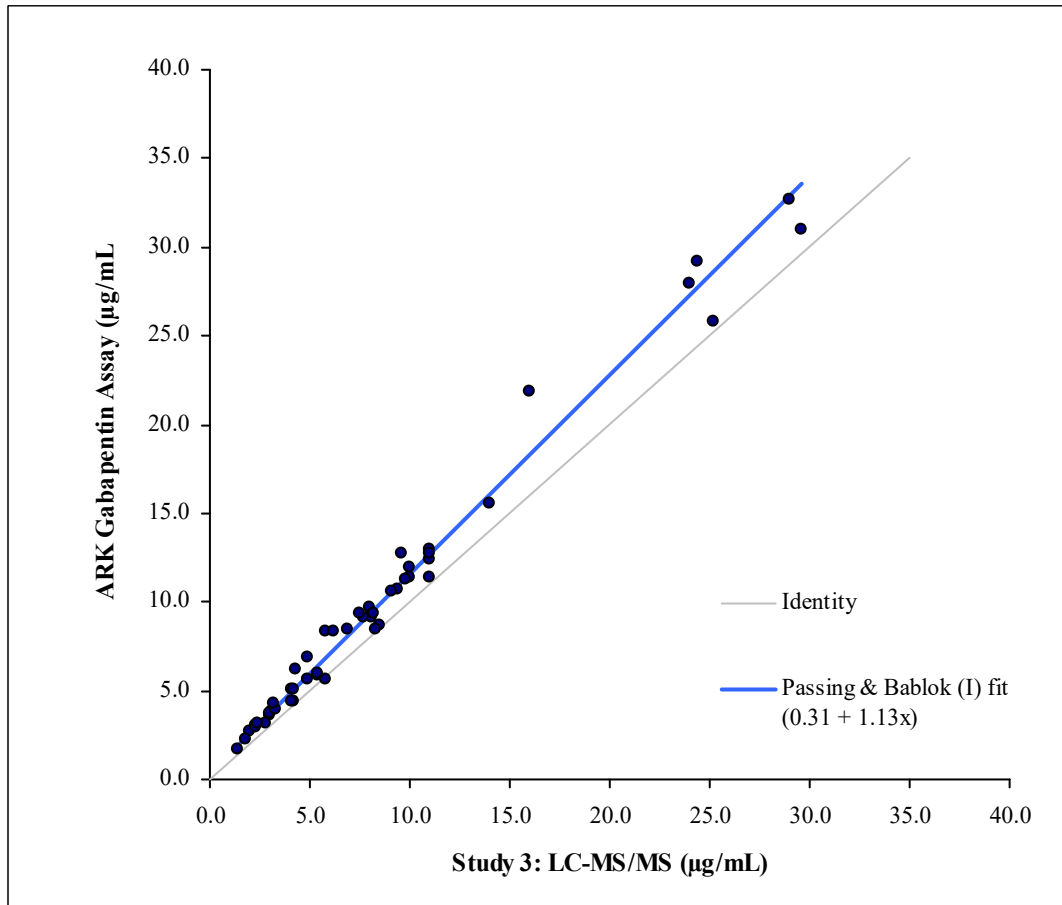
Steigung	1.08	(1.03 bis 1.13)
y-Schnittpunkt	-0.08	(- 0.35 bis 0.25)
Korrelationskoeffizient (r^2)	0.97	(0.95 bis 0.98)
Anzahl Proben	64	



Studie 3

Die mit LC-MS/MS bestimmten Gabapentin-Konzentrationen lagen zwischen 1.4 und 29.6 µg/mL. Die ARK Gabapentin-Werte lagen zwischen 1.6 und 32.6 µg/mL. Die Ergebnisse der Passing-Bablok¹⁹ Regressionsanalyse für diese Studie werden im Folgenden zusammengefasst (mit einem Vertrauensbereich von 95%).

Steigung	1.13	(1.08 bis 1.17)
y-Schnittpunkt	0.31	(0.06 bis 0.52)
Korrelationskoeffizient (r^2)	0.98	(0.97 bis 0.99)
Anzahl Proben	49	



Präzision

Die Präzision wurde gemäß CLSI/NCCLS Protokoll EP5-A2 ermittelt. Für die Studie wurden Tri-level Kontrollen und drei gepoolte Humanserumproben mit Gabapentin verwendet. Jeder Level wurde in Vierfachbestimmung zweimal täglich über 20 Tage gemessen. Zwischen den Messläufen eines Tages lagen mindestens zwei Stunden. Die Präzisionen innerhalb eines Laufs (Within Run), von Tag zu Tag, die Gesamt-SA und die VKs in % wurden ermittelt. Die Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Akzeptanzkriterien: $\leq 10\%$ Gesamt VK.

Probe	N	Mittelwert (µg/mL)	Within Run		Between Day		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
ARK Gabapentin Control								
LOW	160	2.5	0.08	3.3	0.10	3.9	0.14	5.6
MID	160	7.9	0.21	2.6	0.26	3.3	0.35	4.4
HIGH	160	24.6	0.48	1.9	0.65	2.7	0.88	3.6

Humanserum								
LOW	160	2.2	0.11	4.7	0.11	4.8	0.17	7.7
MID	160	7.3	0.58	2.4	0.25	3.4	0.33	4.6
HIGH	160	24.9	0.54	2.2	0.97	3.9	1.17	4.7

Störende Substanzen

Gemäß CLSI/NCCLS Protokoll EP7-A2 wurden Interferenzstudien durchgeführt. Klinisch hohe Konzentrationen der folgenden, potentiell störenden Substanzen mit bekannten Gabapentin-Konzentrationen (ca. 2 bzw. 20 µg/mL) wurden in Serum gemessen. Jede Probe wurde mit dem ARK Gabapentin Assay getestet, zusammen mit einer Gabapentin Serumkontrolle. Die Gabapentin Bestimmungen zeigten Abweichungen von ≤10% in Gegenwart der getesteten störenden Substanzen.

Störsubstanz	Konzentration der Störsubstanz	Prozentuale Wiederfindung	
		2 µg/mL Gabapentin	20 µg/mL Gabapentin
Albumin	12 g/dL	102.1	98.2
Bilirubin - konjugiert	70 mg/dL	95.2	98.3
Bilirubin - unkonjugiert	70 mg/dL	106.6	98.4
Cholesterol	623 mg/dL	101.6	98.0
Gamma-Globulin	12 g/dL	103.2	99.7
Hämoglobin	1000 mg/dL	102.5	101.6
Harnsäure	30 mg/dL	106.6	97.0
Intralipid®	1500 mg/dL	97.0	99.2
Rheumafaktor	1100 IU/mL	97.0	97.1
Triglyceride	1220 mg/dL	105.6	99.6

Spezifität

Gabapentin wird aus dem großen Blutkreislauf über die Nieren ausgeschieden und beim Menschen dabei kaum metabolisiert.¹ Daher sind keine Metaboliten bekannt, die störenden Einfluss auf die Bestimmung von Gabapentin haben könnten.

Medikamente, die routinemäßig mit Gabapentin, anti-epileptischen Medikamenten oder L-Aminosäuren verabreicht werden, wurden getestet, um zu ermitteln, ob diese Substanzen die Bestimmung von Gabapentin-Konzentrationen mit dem ARK Gabapentin Assay beeinflussen.

Serumpools mit niedrigen (2 µg/mL) bzw. hohen (20 µg/mL) therapeutischen Gabapentin-Konzentrationen wurden mit hohen Konzentrationen solcher Substanzen dotiert. Die Gabapentin-Konzentrationen von Proben, die außer Gabapentin anti-epileptische Medikamente oder L-Aminosäuren zusätzlich verabreichte Substanzen enthielten, wurden mit der Serumkontrolle verglichen.

Störsubstanz – Pregabalin

Pregabalin wurde in Konzentrationen von 15 bis 100 µg/mL in Gegenwart von niedrigen (2 µg/mL) oder hohen (20 µg/mL) Gabapentin-Konzentrationen gefunden. Hohe Konzentrationen von Pregabalin können stören, wobei es zu einer Erhöhung der Messwerte von Gabapentin kommt. Pregabalin-Plasma-Konzentrationen bei Patienten in Therapie können zwischen ca. 0,2 und 14,2 µg/mL liegen.²⁰⁻²³ Bei einem Fall von Selbstvergiftung wurde von extrem hohen Pregabalin-Werten von bis zu 60 µg/mL in Kombination mit Lamotrigin berichtet.²⁴ Die Ergebnisse der Interferenzanalyse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Pregabalin (µg/mL)	Kreuzreaktivität in %		Prozentuale Wiederfindung	
	Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentin (20 µg/mL)	Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentin (20 µg/mL)
100	1.10	1.95	156.9	109.7
50	1.18	2.06	130.6	105.1
15	1.13	- 1.47	108.9	98.9

Bei der Interpretation von Ergebnissen, die mit dem ARK Gabapentin Assay erzielt wurden, ist Vorsicht geboten, wenn dem Patienten gleichzeitig Pregabalin verabreicht wird.

Störung durch andere Medikamente

Der Gabapentin-selektive Antikörper zeigte keine Kreuzreaktivität mit den meisten anderen getesteten Antiepileptika oder gleichzeitig verabreichten Medikamenten. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit können hohe Pregabalin-Konzentrationen stören. Normales Humanserum mit bekannten Gabapentin-Konzentrationen (ca. 2 bzw. 20 µg/mL) wurde mit einer hohen Konzentration jeder Substanz versetzt und zusammen mit einer Gabapentin Serumkontrolle analysiert. Die Messung von Gabapentin führte in Gegenwart dieser Wirkstoffe bei den gemessenen Konzentrationen zu einer Abweichung von ≤10%.

Substanz	Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentin (20 µg/mL)
γ-Aminobuttersäure	100	97.8	99.2
L-2-Aminobuttersäure	100	98.6	99.2
Acetaminophen	200	98.7	98.1
Acetazolamid	100	99.2	98.6
Acetylsalicylsäure	1000	100.6	100.4
Amikacin	100	100.2	98.7
Amitriptylin	20	98.2	97.9
Amoxapin	40	98.9	99.6
Amphotericin B	100	98.2	98.2
Ampicillin	100	100.8	100.0
Ascorbinsäure	100	97.3	98.3
Baclofen	100	103.3	100.6
Bupropion	40	106.9	100.6
Carbamazepin	120	99.4	98.9
Carbamazepin- 10, 11 epoxide	120	98.9	98.9
10-Hydroxy carbamazepin	100	102.8	100.4
Chloramphenicol	250	101.4	96.7
Chlorpromazin	20	103.1	100.8
Citalopram	20	102.8	100.8
Clobazam	100	96.3	108.0
Clonazepam	20	101.2	101.4
Cyclosporin A	40	95.1	97.2
Diazepam	20	102.6	100.5
Digoxin	80	103.0	101.8
Doxepin	20	103.9	101.2
Erythromycin	200	97.9	98.9
Ethanol	4000 (0.4%)	105.2	99.3
Ethotoin	100	97.1	97.5
Ethosuximid	250	95.8	99.6
Felbamat	250	98.2	99.1
Fluoxetin	20	103.8	101.2
Furosemid	100	95.2	98.0
Gentamicin	100	100.0	100.4
Haloperidol	20	102.5	101.7
Heparin	200 U/mL	94.8	96.2
Ibuprofen	500	96.5	96.9
Imipramin	20	101.2	101.1
Kanamycin B	200	96.7	101.3
Koffein	100	99.8	99.8
Lamotrigin	250	102.9	95.9
Levetiracetam	400	97.4	96.0

Substanz	Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentin (20 µg/mL)
Lidocain	100	97.7	98.7
Lincomycin	1000	102.4	100.4
Mephenytoin	100	100.6	99.6
Mesoridazin	40	106.2	96.2
Methicillin	250	101.5	98.0
Naproxen	600	100.2	97.3
Neomycin	1000	97.8	102.1
Niacin	100	98.9	100.3
Nitrazepam	20	96.5	97.5
Nortriptylin	20	101.6	97.1
Olanzapin	20	99.9	98.5
Oxcarbazepin	200	100.9	100.8
Paroxetin	40	102.4	96.0
2-Phenyl-Ethyl--Malonamid (PEMA)	1000	105.8	98.7
Penicillin V	100	95.8	99.0
Perphenazin	100	102.4	99.0
Phenobarbital	200	100.3	98.3
Phenytoin	200	96.9	93.6
Primidon	100	93.0	99.1
Procainamid	100	95.9	95.9
Prochlorperazin	40	97.8	98.7
Ranitidin	100	97.2	98.3
Rifampin	100	95.3	102.4
Risperidon	20	101.8	103.2
Sertralin	100	98.5	97.5
Spectinomycin	100	98.3	102.1
Stiripentol	100	95.9	96.7
Sulfamethoxazol	400	97.5	98.0
Theophyllin	200	103.0	100.5
Thioridazin	20	102.6	102.5
Tobramycin	100	94.6	100.3
Tiagabin	200	91.6	97.9
Topiramat	250	96.9	96.9
Trimethoprim	40	96.7	99.0
Valproinsäure	600	96.7	96.9
Vancomycin	250	100.3	99.8
Vigabatrin	150	101.3	99.9
Zonisamid	400	98.6	104.1

Störungen durch L-Aminosäuren

In den gemessenen Konzentrationen gab es bei den folgenden L-Aminosäuren eine Abweichung <10% bei der Bestimmung von Gabapentin.

Substanz	Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		Gabapentin (2 µg/mL)	Gabapentin (20 µg/mL)
L-Arginin	100	96.9	104.4
L-Asparagin	100	95.1	101.8
L-Asparaginsäure	25	93.9	102.0
L-Cysteine	25	92.6	101.9
L-Glutaminsäure	100	95.7	101.4
L-Glycin	100	98.0	100.8
L-Histidin	100	92.2	102.5
L-Isoleucin	100	92.2	101.9
L-Leucin	100	96.3	101.5
L-Methionin	25	93.3	100.9
L-Phenylalanin	50	94.4	99.6
L-Serin	50	95.1	99.3
L-Threonin	100	95.6	100.7
L-Tyrosin	100	93.9	99.0
L-Alanin	150	98.9	97.0
L-Lysin	150	97.8	98.2
L-Prolin	150	96.0	98.3
L-Valin	150	97.5	97.7
L-Tryptophan	150	98.0	99.1
L-Glutamin	350	97.3	96.9

13 Literaturnachweise

1. Prescribing Information for Neurontin®, April 2009. Pfizer Inc. New York, NY.
2. Wilson, E. A. et al. 1998. High dose gabapentin in refractory partial epilepsy: clinical observations in 50 patients. *Epilepsy Res* **29**:161–166.
3. Patsalos, P. N. et al. 2008. Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* **49**:1239 – 1276.
4. Sivenius, J. et al. 1991. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* **32**:539–542.
5. Mirza, W. U. et al. 1999. Role of gabapentin levels in the control of partial seizures. *Epilepsia* **40**(suppl 7):145.

6. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* **25**:347 – 363.
7. Stewart, B. H. et al. 1993. A saturable transport mechanism in the intestinal absorption of gabapentin is the underlying cause of lack of proportionality between increasing dose and drug levels in plasma. *Pharm Res* **10**:276–281.
8. Dogukan, A. et al. 2006. Gabapentin induced coma in a patient with renal failure. *Hemodial Int* **10**:168-169.
9. Butler, T. C. et al. 2003. Flumazenil and dialysis for gabapentin induced coma. *Ann Pharmacother.* **37**:74-76.
10. Holtkamp, M. et al. 2006. Gabapentin-induced severe myoclonus in a patient with impaired renal function. *J Neurol* **253**:382- 383.
11. Bookwalter, T. and Gitlin M. 2005. Gabapentin-induced neurologic toxicities. *Pharmacotherapy* **25**:1817-1 819.
12. Zhang, C. et al. 2005. Gabapentin induced myoclonus in end-stage renal disease. *Epilepsia* **46**:156-158.
13. Pierce, D. A. et al. 2008. A Probable Case of Gabapentin-Related Reversible Hearing Loss in a Patient with Acute Renal Failure. *Clinical Therapeutics* **30**:1681-1684.
14. Hung, T-Y. et al. 2008. Gabapentin toxicity: an important cause of altered consciousness in patients with uraemia. *Emerg Med J* **25**:178–179.
15. Miller, A. and Price G. 2009. Gabapentin Toxicity in Renal Failure: The Importance of Dose Adjustment. *Pain Medicine* **10**:190-192.
16. Bilgir O, et al. 2009. Gabapentin-Induced Rhabdomyolysis in a Patient with Diabetic Neuropathy. *Inter Med* **48**:1085-1087
17. Zand, L. et al. 2010. Gabapentin Toxicity in Patients with Chronic Kidney Disease: A Preventable Cause of Morbidity. *The American Journal of Medicine* **123**:367-373.
18. Armijo JA, et al. 2004. Association between patient age and gabapentin serum concentration-to-dose ratio: A preliminary multivariate analysis. *Ther Drug Monit.* **26**:633-637.
19. Bablok, W. et al. 1988. A general regression procedure for method transformation. Application of linear regression procedures for method comparison studies in clinical chemistry. Part III. *J. Clin Chem Clin Biochem* **26**:783 – 790.
20. French, J. A. et al. 2003. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* **60**: 1631–1637.
21. Arroyo, S. et al. 2004. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* **45**:20–27.

22. Berry, D. and Millington, C. 2005. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phase HPLC. *Ther Drug Monit* **27**:451-456.
23. May, T. W. et al. 2007. Serum concentrations of pregabalin in patients with epilepsy: The influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit* **29**:789-794.
24. Braga, A. J. and Chidley, K. 2007. Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin. *Anaesthesia* **62**: 524 – 527.
25. CLSI. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens for Common Laboratory Tests; Approved Guideline—Fourth Edition*. CLSI document GP44-A4. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2010.

14 Markenzeichen

ARKTM ist ein Markenzeichen von **ARK** Diagnostics, Inc.
Alle anderen Marken- oder Produktnamen sind Markenzeichen der entsprechenden Markeninhaber.
U.S. Patent No. 8,828,665



ARK Diagnostics, Inc.
Fremont, CA 94538 USA

Überarbeitet im May 2026
1600-0182-00DE Rev 08