

## ARK™ Lamotrigine Assay

Lesen Sie diesen ARK Diagnostics, Inc. Beipackzettel für den ARK Lamotrigin-Test vor der Verwendung sorgfältig durch. Beachten Sie die Anweisungen des Beipackzettels. Die Zuverlässigkeit der Testergebnisse kann nicht garantiert werden, wenn von den Anweisungen auf dem Beipackzettel abgewichen wird.

### Kundenservice














**ARK Diagnostics, Inc.**

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



Emergo Europe  
 Prinsessegracht 20  
 2514 AP Den Haag  
 Niederlande

### Verwendete Symbole

	Chargenkennzeichnung	 JJJJ- MM-TT	Verwendbar bis/Verfallsdatum
	Katalognummer		Hersteller
	Authorisierte EU-Vertretung		CE-Zeichen
	Medizinprodukt zur in-vitro-Diagnostik		Temperaturgrenzen
	Lesen Sie die Gebrauchsanweisung durch	 	Reagenz 1/ Reagenz 2
<b>Rx Only</b>	Für Berufsgebrauch		

## 1 Name

**ARK**<sup>TM</sup> *Lamotrigine Assay*

## 2 Verwendungszweck

Der ARK Lamotrigin-Test ist ein homogener Enzymimmuntest zur quantitativen Bestimmung von Lamotrigin in Humanserum oder -plasma auf automatisierten, klinisch-chemischen Analysegeräten. Lamotrigin-Konzentrationen können als Hilfe zur Einstellung von mit Lamotrigin behandelten Patienten verwendet werden.

## 3 Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Lamotrigin (LAMICTAL<sup>®</sup>, 3,5-Diamino-6-(2,3-dichlorophenyl)-1,2,4-triazin) ist ein krampflösendes Medikament, das zur Behandlung der Epilepsie zugelassen ist und oft als Monotherapie oder als Komponente einer Epilepsietherapie mit mehreren Medikamenten verschrieben wird.<sup>1</sup>

## 4 Grundlagen des Verfahrens

Der ARK Lamotrigin-Test ist ein homogener Enzymimmuntest, bei dem der Wirkstoff in der Probe mit einem mit dem Enzym Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (G6PDH) markierten Lamotrigin um die Bindung an dem Antikörperreagenz konkurriert. Wenn Letzteres den Antikörper bindet, sinkt die Enzymaktivität. Ist in der Probe das Medikament vorhanden, erhöht sich die Enzymaktivität direkt proportional zur Wirkstoffkonzentration. Das aktive Enzym wandelt das Koenzym Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) in NADH um, das spektralphotometrisch als Änderungsgeschwindigkeit in der Absorption gemessen wird. Das endogene G6PDH im Serum stört die Ergebnisse nicht, da das Koenzym NAD nur mit dem bakteriellen Enzym funktioniert, das in diesem Test verwendet wird.

## 5 Reagenzien

REF	Produktbeschreibung	Anzahl/Volumen
5023-0001-00	<b>ARK™ Lamotrigine Assay</b> <b>Reagenz R1 – Antikörper/Substrat</b> Polyklonaler Kaninchen-Antikörper für Lamotrigin, Glukose-6-Phosphat, Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid, bovines Serumalbumin, Konservierungsmittel und Stabilisatoren	1 X 28 mL
	<b>Reagenz R2 – Enzym</b> Mit bakteriellem G6PDH markiertes Lamotrigin, Puffer, bovines Serumalbumin, Konservierungsmittel und Stabilisatoren	1 X 14 mL

### Reagenz-Handhabung und -Lagerung

Die Reagenzien für den ARK Lamotrigin-Test werden als gebrauchsfertige Flüssigkeit geliefert und können direkt aus dem Kühlschrank verwendet werden. Werden die Reagenzien nicht verwendet, müssen sie bei 2–8 °C aufrecht und mit fest verschlossenem Schraubdeckel gelagert werden. Bei Lagerung entsprechend den Anweisungen sind die Reagenzien bis zum auf dem Etikett aufgedruckten Verfallsdatum stabil. Frieren Sie die Reagenzien nicht ein. Vermeiden Sie längeren Einfluss von Temperaturen über 32 °C. **Eine falsche Lagerung der Reagenzien kann die Testleistung beeinträchtigen.**

## 6 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Zur **In-vitro-Diagnostik**. Für Berufsgebrauch.
- Reagenzien **R1** und **R2** werden als zusammengehöriger Satz geliefert und dürfen nicht mit Reagenzien anderer Chargennummern verwendet werden.

## 7 Probenentnahme und Vorbereitung für die Analyse

- Benötigt wird Serum oder Plasma. Aus Konsistenzgründen ist zu empfehlen, immer die gleiche Probenmatrix für den einzelnen Patienten zu verwenden. Proben (Talspiegel), die nach Einstellung eines stabilen Gleichgewichtes (Steady-State) abgenommen worden sind, haben sich als konsistenteste Form zur therapeutischen Medikamentenüberwachung von Lamotrigin bewährt. Die Zeit zwischen der letzten Medikamentengabe und der Blutentnahme sollten notiert werden.

- Vollblut kann nicht verwendet werden. Mit diesem Test dürfen die folgenden Antigerinnungsmittel verwendet werden.
  - Natrium-Heparin
  - Lithium-Heparin
  - Kalium-EDTA
- VERWENDEN SIE KEINE GELSEPARATOREN. Die Blutabnahme muss mit Entnahmegefäßen erfolgen, die mit der Verwendung in der Medikamentenüberwachung (TDM) kompatibel sind.
- Vermeiden Sie Schaumbildung und ein wiederholtes Einfrieren und Auftauen, um die Integrität der Proben von der Entnahme bis zum Zeitpunkt der Analyse zu bewahren.
- Fibrin, rote Blutkörperchen und andere Partikel können fehlerhafte Ergebnisse verursachen. Achten Sie auf eine angemessene Zentrifugation.
- Geklärte Proben können bis zu einer Woche bei 2-8 °C gelagert werden. Wenn die Messung mehr als eine Woche später erfolgen soll, sollten die Proben tiefgefroren werden ( $\leq -10$  °C, bis zu vier Wochen), bevor sie getestet werden. Die Anzahl der Einfrier- und Auftauzyklen sollten Sie auf ein Minimum begrenzen. Proben, die bei -20°C gelagert wurden, konnten drei Gefrier-Auftau-Zyklen überstehen.
- **Behandeln Sie alle Patientenproben so, als wären sie potentiell infektiöses Material.**

## 8 Vorgehensweise

### Mitgelieferte Materialien

ARK Lamotrigin-Test – **REF** 5023-0001-00

### Benötigte Materialien – separate Bestellung

ARK Lamotrigin-Kalibrator – **REF** 5023-0002-00

Qualitätskontrollen – ARK Lamotrigin-Kontrolle – **REF** 5023-0003-00

### Geräte

Die Reagenzien **R1** und **R2** können vor der Verwendung in gerätespezifische Reagenzbehälter umgefüllt werden. Vermeiden Sie eine Kreuzkontamination von **R1** und **R2**.

### Testsequenz

Zur Durchführung bzw. zur Kalibrierung des Tests finden Sie Informationen in dem Benutzerhandbuch des betreffenden Gerätes.

### Kalibrierung

Führen Sie eine vollständige 6-Punkt-Kalibrierung mit den ARK Lamotrigin-Kalibratoren A, B, C, D, E und F durch. Testen Sie jeden

Kalibrator in Zweifachbestimmung. Die Kalibrierung ist für jede neue Reagenzkit-Chargennummer erforderlich. Überprüfen Sie die Kalibrationskurve mit mindestens zwei Qualitätskontrollkonzentrationen entsprechend dem festgelegten Laborplan zur Qualitätssicherung. CAL A ist der Nullkalibrator.

### **Zeitpunkt der Neukalibrierung**

- Immer dann, wenn eine neue Chargennummer der Reagenzien verwendet wird.
- Wenn dies aufgrund der Ergebnisse der Qualitätskontrolle angezeigt ist.
- Wenn dies entsprechend den Standardlaborprotokollen vorgeschrieben ist.

### **Qualitätskontrolle (QC)**

Labors sollten für den ARK Lamotrigin-Test Qualitätskontrollverfahren festlegen. Alle Anforderungen an die Qualitätskontrolle und alle Messungen sollten unter Berücksichtigung der lokalen, Landes- und Bundesvorschriften oder Zulassungsforderungen durchgeführt werden.

In der Laborpraxis hat es sich bewährt, dass mindestens zwei Konzentrationen (unterer und oberer medizinischer Entscheidungspunkt) der Qualitätskontrolle an jedem Tag getestet werden, an denen Patientenproben analysiert werden und jedes Mal, wenn eine Kalibrierung durchgeführt wird. Überwachen Sie die Kontrollwerte auf Trends oder Abweichungen. Wenn Sie Trends oder Abweichungen erkennen oder eine Wiederfindung innerhalb des definierten Kontrollbereiches nicht möglich ist, prüfen Sie alle Betriebsparameter entsprechend den Qualitätsverfahren Ihres Labors. Kontaktieren Sie den Kundenservice für weitere Unterstützung.

### **Manuelles Verdünnungsprotokoll**

Um die Wirkstoffkonzentrationen in Proben zu bestimmen, bei denen die Konzentration höher ist als die obere Bestimmungsgrenze, verdünnen Sie die Probe mit dem Nullkalibrator (CAL A). Multiplizieren Sie das Testergebnis mit dem Verdünnungsfaktor. Es wird eine Vierfach-Verdünnung empfohlen.

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

## **9 Ergebnisse**

Geben Sie das Ergebnis in µg/mL oder µmol/L an. Multiplizieren Sie zur Umrechnung von Ergebnissen aus µg/mL Lamotrigin in µmol/L Lamotrigin den Wert in µg/mL mit 3,90. Der Lamotrigin-Wert aus diesem Test sollte

zusammen mit anderen klinischen Informationen verwendet werden. Für Fehlercodes, die mit dem Testergebnis ausgegeben werden, konsultieren Sie das gerätespezifische Benutzerhandbuch.

## 10 Einschränkungen des Verfahrens

Dieser Test ist nur für die Nutzung mit Serum oder Plasma vorgesehen; weitere Informationen finden Sie im Abschnitt **Probenentnahme und Vorbereitung für die Analyse**. Es hat sich allgemein in der Praxis bewährt, das gleiche Verfahren (und die gleiche Matrix) einheitlich für die einzelnen Patienten zu verwenden, da es möglich ist, dass Unterschiede zwischen verschiedenen Methoden existieren. Weitere Informationen finden Sie im Abschnitt **Erwartete Werte**.

## 11 Erwartete Werte

Der angegebene Referenzbereich für die Wirkstoffkonzentrationen sollte nur den unteren Grenzwert vorschlagen, unter dem eine therapeutische Reaktion relativ unwahrscheinlich ist, und einen oberen Grenzwert, bei dessen Überschreitung eine Toxizität relativ wahrscheinlich bei den spezifischen, bisher untersuchten Patientengruppen eintritt. Allgemein sollten Ärzte bei der Anwendung von Referenzbereichen beachten, dass einige Patienten aufgrund individueller Variabilität therapeutischen Nutzen aus einer Behandlung ziehen, auch wenn der Serum-Medikamentenspiegel außerhalb des Bereiches liegt und Toxizitäten auch bei Konzentrationen unterhalb des unteren Referenzbereiches Referenzbereiches auftreten können. Die Zeit der Probenentnahme sollte standardisiert werden, so dass der Talspiegel im Serum unmittelbar vor der nächsten Medikamentengabe, vorzugsweise am Morgen, gemessen wird.

Der therapeutische Bereich für Lamotrigin ist noch nicht gut untersucht. Einige Berichte in der Fachliteratur empfehlen als Sollbereich für Steady-State-Konzentrationen 3-15 µg/mL.<sup>2-5</sup> Es gibt jedoch keine klare Beziehung zwischen den Lamotrigin-Serumkonzentrationen und dem klinischen Ansprechen.<sup>2-5</sup> Aufgrund individueller Unterschiede zwischen den Patienten und der gleichzeitigen Verabreichung anderer Medikamente zeigt sich bei den Lamotrigin-Konzentrationen im Serum eine deutliche Überschneidung zwischen Personengruppen, die auf das Medikament reagieren, und denen, die nicht reagieren sowie zwischen den Serumkonzentrationen, mit denen sich Krämpfe kontrollieren lassen und denen, bei denen Nebenwirkungen auftreten.<sup>1-14</sup> In einer Studie lag die höchste mittlere Serumkonzentration (Talspiegel) bei 8,8 µg/mL und weniger als 15 % der Patienten berichteten über Nebenwirkungen bei

Serumkonzentrationen unter 10 µg/mL.<sup>15</sup> Leichte bis moderate Nebenwirkungen treten häufiger bei Patienten mit Lamotrigin-Konzentrationen über 15 µg/mL auf.<sup>2,5,14</sup>

Begleitmedikationen verändern den Abbau von Lamotrigin, wobei Enzyminduktoren den Abbau beschleunigen und Valproinsäure ihn verzögert.<sup>16</sup> Der Lamotrigin-Abbau ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen<sup>17,18</sup> und bei älteren Personen leicht verringert.<sup>18</sup> Der Abbau kann während der Schwangerschaft beschleunigt sein<sup>19-22</sup>, doch wird diese Beschleunigung bei Frauen kompensiert, die eine Begleitbehandlung mit Valproinsäure erhalten.<sup>20</sup> Akute Überdosierungen mit Serumkonzentrationen von über 40 µg/mL (156 µmol/L) wurden berichtet.<sup>23,24</sup>

Die Lamotrigin-Konzentrationen sollten nicht das einzige Hilfsmittel zum therapeutischen Medikamentenmanagement sein. Der Test sollte in Zusammenhang mit Informationen aus klinischen Untersuchungen und sonstigen diagnostischen Verfahren verwendet werden. Ärzte sollten ihre Patienten bei Beginn der Therapie und bei Anpassung der Dosis sorgfältig überwachen. Es können mehrere Messungen des Lamotrigin-Wertes erforderlich sein.

## **12 Spezifische Leistungsmerkmale**

Die folgenden Leistungsmerkmale wurden auf einem System von Roche/Hitachi 917 ermittelt. Jedem Labor obliegt die Überprüfung der Leistungsmerkmale mit den für das Analysegerät festgelegten Geräteparametern.

### **Empfindlichkeit**

#### Quantifizierungsgrenze (LOQ)

Das LOQ für den ARK Lamotrigin-Test wurde entsprechend CLSI EP17-A bestimmt und ist als die niedrigste Konzentration definiert, bei der eine akzeptable Inter-Assay Präzision und Wiederfindung beobachtet wurde ( $\leq 20$  % VK bei einer Wiederfindung von  $\pm 15$  %). Das LOQ wurde mit 0,85 µg/mL bestimmt und kann von den Leistungsmerkmalen des Analysegeräts abhängen.

## Messbereich

Der Messbereich beträgt 0,85 bis 40,00 µg/mL. Messergebnisse unterhalb dieses Bereichs sollten angegeben werden als < 0,85 µg/mL oder als kleiner des analysegerätspezifischen unteren LOQ, den Ihr Labor ermittelt hat. Ergebnisse oberhalb dieses Bereichs sollten angegeben werden als > 40,00 µg/mL oder als oberhalb des oberen analysegerätspezifischen LOQ, den Ihr Labor ermittelt hat.

## Wiederfindung

Die Genauigkeit (analytische Wiederfindung) wurde durch Zusatz des konzentrierten Wirkstoffs Lamotrigin in Lamotrigin-freies humanes Serum bestimmt. Eine Stocklösung konzentrierten, hochreinen Lamotrigins wurde Lamotrigin-freiem Humanserum zugesetzt, um Wirkstoffkonzentrationen über den gesamten Messbereich zu erhalten. 6 Replikate jeder Probe wurden auf einem automatisierten klinischen-chemischen Analysegerät gemessen. Aus den Ergebnissen wurde der Mittelwert gebildet und die prozentuale Wiederfindung unter Berücksichtigung der Sollkonzentration berechnet. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst.

$$\text{Prozentuale Wiederfindung} = 100 \times \frac{\text{Mittlere wiedergefundene Konzentration}}{\text{Theoretische Konzentration}}$$

Theoretische Konzentration (µg/mL)	Wiedergefundene Konzentration Mittelwert (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung
0,85	0,84	98,2
1,00	0,99	99,2
2,50	2,48	99,3
5,00	5,25	105,1
11,00	10,97	99,7
15,00	14,80	98,7
30,00	29,16	97,2
40,00	38,33	95,8

Mittlere prozentuale Wiederfindung: 99,2



## Linearität

Es wurden Linearitätstudien entsprechend den Empfehlungen des CLSI/NCCLS Protokolls EP6-A durchgeführt. Es wurde eine Serumprobe von 48,00 µg/mL vorbereitet und proportional mit Lamotrigin-freiem humanem Serum verdünnt. Die Lamotrigin-Konzentrationen lagen zwischen 1,00 und 48,00 µg/mL. Die Linearität bei spezifischen Verdünnungen wurde als akzeptabel angesehen, wenn die prozentuale Differenz zwischen den prognostizierten Regressionswerten 1. und 2. Ordnung bei ±10 % lag. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

<b>Geschätzter Wert (µg/mL)</b>	<b>Ergebnisse (µg/mL)</b>	<b>Prognostizierte Ergebnisse 1. Ordnung</b>	<b>Prognostizierte Ergebnisse 2. Ordnung</b>	<b>Differenz in % (Akzeptanzkriterien: ±10%)</b>
1,00	0,96	1,13	1,21	7,1
2,00	2,08	2,11	2,17	3,1
4,00	4,16	4,06	4,10	0,9
8,00	8,18	7,97	7,96	-0,1
12,00	12,01	11,88	11,83	-0,4
16,00	16,18	15,78	15,72	-0,4
24,00	22,78	23,60	23,53	-0,3
32,00	30,84	31,41	31,39	-0,1
40,00	40,13	39,23	39,30	0,2
48,00*	46,88	47,04	47,27	0,5

\*Konzentration oberhalb des Messbereiches

## Methodenvergleich

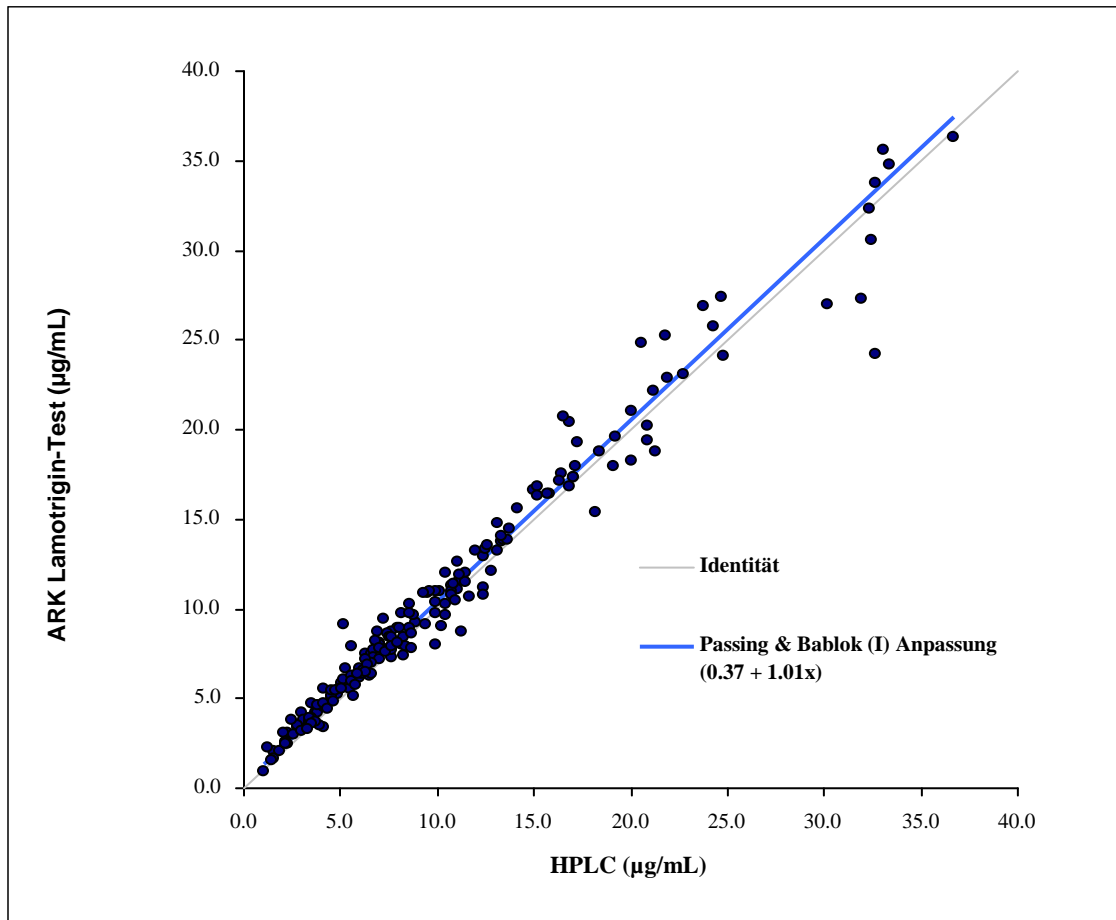
Korrelationsstudien wurden nach dem CLSI/NCCLS-Protokoll EP9-A2 durchgeführt. Die Ergebnisse des ARK-Lamotrigin-Tests wurden mit Ergebnissen der Hochleistungsflüssigkeitschromatografie (HPLC, Studie 1) und einem turbidimetrischen Immunotest (Studie 2) verglichen.

### Studie 1

Die Lamotrigin-Konzentrationen bei HPLC-Messung lagen zwischen 1,00 und 36,70 µg/mL. Die ARK Lamotrigin-Werte lagen zwischen 0,97 und

36,32 µg/mL. Die Ergebnisse der Passing-Bablok<sup>25</sup>-Regressionsanalyse für die Studie finden Sie weiter unten (mit einem Konfidenzintervall von 95 %).

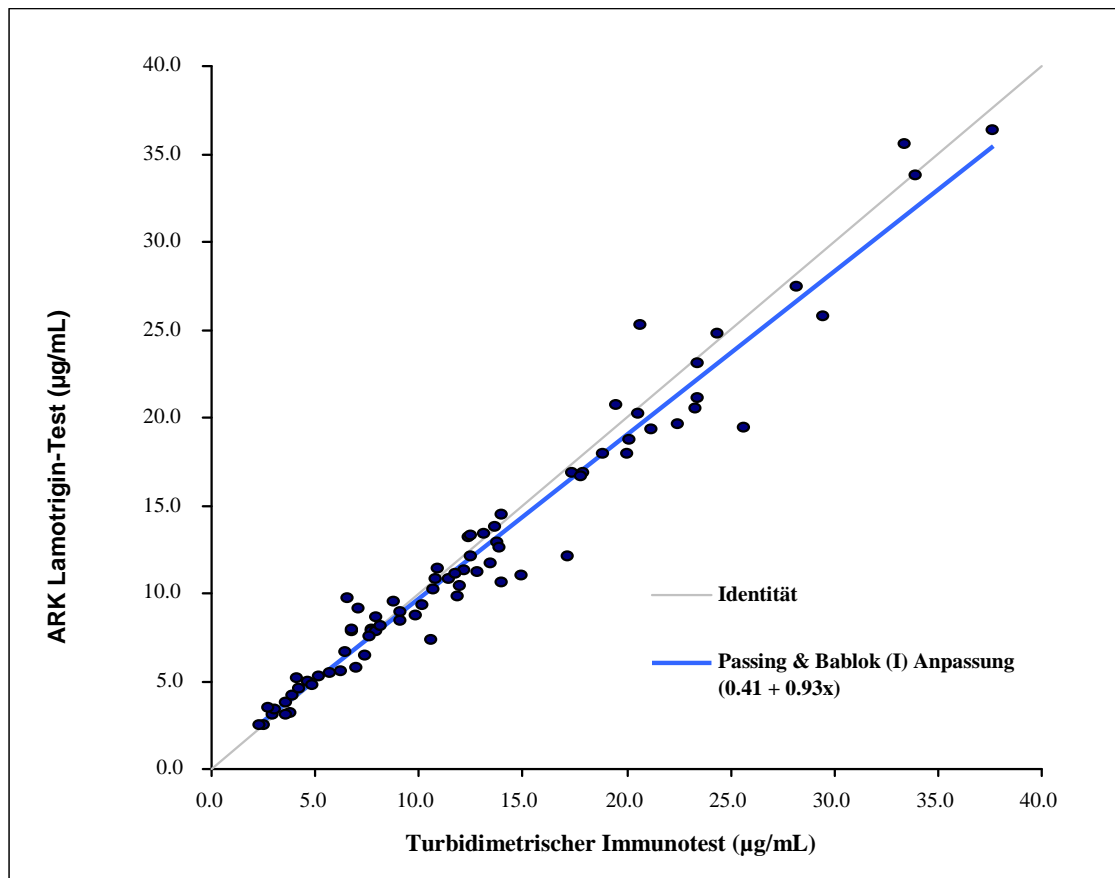
Steigung	1,01	(0,99 bis 1,03)
y-Schnittpunkt	0,37	(0,22 bis 0,55)
Korrelationskoeffizient ( $r^2$ )	0,97	(0,96 bis 0,98)
Anzahl Proben	193	



## Studie 2

Die Lamotrigin-Konzentrationen bei Messung mit dem turbidimetrischen Immunotest lagen zwischen 2,28 µg/mL und 37,70 µg/mL. Die ARK Lamotrigin-Werte lagen zwischen 2,51 und 36,32 µg/mL. Die Ergebnisse der Passing-Bablok<sup>25</sup>-Regressionsanalyse für die Studie finden Sie weiter unten (mit einem Konfidenzintervall von 95 %).

Steigung	0,93	(0,89 bis 0,97)
y-Schnittpunkt	0,41	(0,07 bis 0,74)
Korrelationskoeffizient ( $r^2$ )	0,96	(0,94 bis 0,97)
Anzahl Proben	77	



## Präzision

Die Präzision wurde wie in dem CLSI/NCCLS-Protokoll EP5-A2 beschrieben bestimmt. Für die Studie wurden Lamotrigin-Kontrollen mit drei verschiedenen Konzentrationen und drei Pools aus Humanserumproben verwendet. Jede Probe wurde in Vierfachbestimmung zweimal pro Tag über 20 Tage lang gemessen. Zwischen den Messläufen eines Tages lagen mindestens zwei Stunden. Es wurden die SD-Werte innerhalb der Messläufe, zwischen den Tagen, der Gesamt-SD-Wert und die prozentualen Variationskoeffizienten (VKs) berechnet. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefasst. Akzeptanzkriterien:  $\leq 10\%$  Gesamt-VK.

Probe	N	Mittelwert ( $\mu\text{g/mL}$ )	Innerhalb der Messläufe		Zwischen den Tagen		Gesamt	
			SD	VK (%)	SD	VK (%)	SD	VK (%)
ARK Lamotrigin-Kontrolle								
NIEDRIG	160	2,08	0,07	3,4	0,05	2,5	0,08	4,1
MITTEL	160	11,70	0,42	3,6	0,28	2,4	0,49	4,2
HOCH	160	24,23	0,99	4,1	1,06	4,4	1,47	6,1
Kalibrator-/ Kontroll-Matrix	40	38.04	2.05	5.4	0.95	2.5	2.27	6.0
Humanserum								
NIEDRIG	160	2,41	0,08	3,5	0,09	3,7	0,12	5,2
MITTEL	160	10,75	0,41	3,8	0,42	3,9	0,59	5,5
HOCH	160	25,84	1,33	5,2	1,12	4,3	1,88	7,3
Gepooltes Humanserum	40	38.24	2.78	7.3	0.61	1.6	3.38	8.8

## Störende Substanzen

Studien zu störenden Substanzen wurden nach dem CLSI/NCCLS-Protokoll EP7-A2 als Richtlinie durchgeführt. Getestet wurden klinisch hohe Konzentrationen folgender potenziell störender Substanzen in Serum mit bekannten Lamotrigin-Konzentrationen (ungefähr 3 und 15 µg/mL). Jede Probe wurde mit dem ARK-Lamotrigin-Test gemessen, zusätzlich wurde eine Lamotrigin-Serumkontrolle getestet. Bei der Lamotrigin-Bestimmung ergab sich in Gegenwart der störenden Substanzen bei den getesteten Konzentrationen ein Fehler von ≤10 %.

Störende Substanz	Störender Substanz Konzentration	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Lamotrigin	15 µg/mL Lamotrigin
Albumin	12 g/dL	101,5	103,4
Bilirubin – konjugiert	70 mg/dL	93,6	102,6
Bilirubin –unkonjugiert	70 mg/dL	97,1	105,0
Cholesterol	623 mg/dL	98,9	103,8
Gamma-Globulin	12 g/dL	106,8	104,4
Hämoglobin	1000 mg/dL	98,2	97,0
Intralipid®	1000 mg/dL	94,5	94,3
Rheumafaktor	1100 IU/mL	107,3	108,9
Triglyceride	618 mg/dL	101,7	104,0
Harnsäure	30 mg/dL	101,0	99,6

## Spezifität

Die Hauptabbauprodukte von Lamotrigin, Medikamente, die routinemäßig zusammen mit Lamotrigin verabreicht werden, sowie andere Wirkstoffe gegen Epilepsie wurden getestet, um zu bestimmen, ob diese Verbindungen die Quantifizierung der Lamotrigin-Konzentrationen mit dem ARK-Lamotrigin-Test beeinträchtigen. Hohe Konzentrationen dieser Verbindungen wurden Serumpools mit niedrigen (3 µg/mL) und hohen (15 µg/mL) therapeutischen Lamotrigin-Konzentrationen zugesetzt. Die Proben wurden gemessen und die Lamotrigin-Konzentration in der Probe mit der Störsubstanz mit der der Serumkontrolle verglichen.

### Abbauprodukte

Lamotrigin wird vor allem durch UDP-Glucuronyltransferase abgebaut und bildet ein pharmakologisch inaktives Abbauprodukt, 2-N-Glucuronid.<sup>26-28</sup> Durch HPLC-Analyse und Kapillar-Elektrophorese konnte Lamotrigin-2-N-Methyl in Humanplasma gemessen werden.<sup>27,28</sup> Auch andere Neben-Abbauprodukte wie Lamotrigin-2-N-Oxid und Lamotrigin-5-N-Glucuronid wurden vorgeschlagen.<sup>26</sup> Die Abbauprodukte Lamotrigin-2-N-Glucuronid, Lamotrigin-2-N-Methyl und Lamotrigin-2-N-Oxid wurden auf Kreuzreaktivität getestet. Für diese Abbauprodukte wurden zwei separate Proben mit Spikes versehen, wobei die Proben jeweils niedrige und hohe Lamotrigin-Konzentrationen von 3 bzw. 15 µg/mL enthielten.

Abbauprodukt *	Abbauprodukt-Konzentration (µg/mL)	Prozentuale Kreuzreaktivität	
		Lamotrigin (3 µg/mL)	Lamotrigin (15 µg/mL)
Lamotrigin-2-N-Glucuronid	50.0	2.41	1.86
	25.0	2.57	1.09
	12.5	2.91	1.92
	9.0	2.15	1.57
Lamotrigin-2-N-Methyl	400.0	0.04	0.21
	200.0	0.07	0.02
	80.0	0.10	0.24
Lamotrigin-2-N-Oxid	80	3.69	3.63
	40	3.94	3.64
	20	3.72	3.14
	10	3.88	1.30

\* In der Fachliteratur gibt es schwache Hinweise auf die Existenz von Neben-Abbauprodukten in Humanplasma.<sup>25</sup>

### Medikament mit Kreuzreaktivität

Die Kreuzreaktivität des Antikörpers mit Trimethoprim wurde mit der folgenden Konzentration getestet. Eine hohe Konzentration wurde normalem Humanserum mit bekannten Lamotrigin-Konzentrationen (ungefähr 3 und 15 µg/mL) zugesetzt und zusammen mit einer Lamotrigin-Serumkontrolle getestet. Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle dargestellt:

Trimethoprim (µg/mL)	Kreuzreaktivität in %		Prozentuale Wiederfindung	
	Lamotrigin (3 µg/mL)	Lamotrigin (15 µg/mL)	Lamotrigin (3 µg/mL)	Lamotrigin (15 µg/mL)
40,0	4.4	3,0	156,0	108,0

Bei der Interpretation der ARK-Lamotrigin-Ergebnisse sollte berücksichtigt werden, ob der Patient gleichzeitig Trimethoprim erhält.

### Gegenseitige Beeinflussung von Wirkstoffen

Der Lamotrigin-selektive Antikörper zeigte keine Kreuzreaktivität mit den meisten anderen als Begleitmedikament oder zur Behandlung von Epilepsie verabreichten Medikamenten. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit mit Lamotrigin können hohe Trimethoprim-Konzentrationen stören. Eine hohe Konzentration jeder Verbindung wurde normalem Humanserum mit bekannten Lamotrigin-Konzentrationen zugesetzt (ungefähr 3 und 15 µg/mL) und zusammen mit einer Lamotrigin-Serumkontrolle gemessen. Die Lamotrigin-Messung ergab in Gegenwart der Wirkstoffverbindungen bei den getesteten Konzentrationen einen Fehler von ≤10 %.

Verbindung	Konz. getestet (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Lamotrigin	15 µg/mL Lamotrigin
Acetaminophen	200	103,7	99,1
Acetazolamid	100	101,2	99,2
Acetylsalicylsäure	1000	100,8	100,7
Amikacin	100	95,7	97,0
Amitriptylin	20	99,0	97,9
Amoxapine	40	104,7	101,2
Amphotericin B	100	94,0	91,6
Ampicillin	100	97,7	94,1

Verbindung	Konz. getestet (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Lamotrigin	15 µg/mL Lamotrigin
Ascorbinsäure	100	98,5	94,4
Baclofen	100	95,8	90,9
Bupropion	40	98,8	106,2
Coffein	100	101,3	103,2
Carbamazepin	120	104,3	103,2
Carbamazepin- 10, 11 Epoxid	120	101,7	99,0
10-Hydroxy- Carbamazepin	100	96,2	94,3
Chloramphenicol	250	103,7	98,4
Chlorpromazin	20	97,2	95,0
Citalopram	20	98,0	97,5
Clobazam	100	103,4	105,6
Clonazepam	20	97,6	96,4
Cyclosporin A	40	101,7	99,4
Diazepam	20	101,1	97,7
Digoxin	80	103,4	97,6
Doxepin	20	101,6	103,1
Erythromycin	200	103,6	103,9
Ethanol	4000	94,0	98,2
Ethotoin	100	101,3	101,9
Ethosuximid	250	101,0	96,4
Felbamat	250	103,0	101,4
Fluoxetin	20	102,2	97,0
Furosemid	100	99,8	97,1
Gabapentin	200	103,8	98,1
Gentamicin	100	99,8	98,6
Haloperidol	20	104,1	100,3
Heparin	200 Einheiten/mL	99,0	100,5
Ibuprofen	500	101,6	96,2
Imipramin	20	99,6	97,7



Verbindung	Konz. getestet (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Lamotrigin	15 µg/mL Lamotrigin
Kanamycin B	200	98,5	100,5
Levetiracetam	400	103,6	101,9
Lidocain	100	101,6	101,8
Lincomycin	1000	106,0	99,7
Mephenytoin	100	95,7	103,9
Mesoridazin	40	97,6	101,7
Methicillin	250	95,2	99,4
Naproxen	600	97,3	104,8
Neomycin	1000	100,8	101,6
Niacin	100	97,8	105,8
Nitrazepam	20	101,5	103,9
Nortriptylin	20	96,6	104,9
Olanzapin	20	99,5	102,2
Oxcarbazepin	200	97,3	100,5
Paroxetin	40	101,6	100,0
2-Phenyl-Ethyl- Malonamid (PEMA)	1000	100,1	100,9
Penicillin V	100	100,4	101,4
Perphenazin	100	99,5	103,2
Phenobarbital	200	101,0	98,9
Phenytoin	200	100,0	100,8
Pregabalin	200	99,6	98,4
Primidon	100	98,7	102,5
Procainamid	100	100,6	101,9
Prochlorperazin	40	99,4	90,3
Ranitidin	100	104,0	97,8
Rifampin	100	101,6	97,7
Risperidon	20	98,0	100,2
Sertralin	100	101,5	101,9
Spectinomycin	100	97,7	103,1
Stiripentol	100	102,3	101,6

Verbindung	Konz. getestet (µg/mL)	Prozentuale Wiederfindung	
		3 µg/mL Lamotrigin	15 µg/mL Lamotrigin
Sulfamethoxazol	400	99,2	99,2
Theophyllin	200	98,7	97,9
Thioridazin	20	102,9	101,3
Tiagabin	200	100,9	97,8
Tobramycin	100	98,8	96,9
Topiramat	250	100,3	96,7
Valproinsäure	600	100,8	96,8
Vancomycin	250	96,5	95,0
Vigabatrin	150	97,8	101,0
Zonisamid	400	97,9	99,6

## 13 Bezugnahmen

1. Prescribing Information for LAMICTAL<sup>®</sup> GlaxoSmithKline, September 2009, www.lamictal.com.
2. 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.
3. Morris, R. G. et al. 1998. Lamotrigine and therapeutic drug monitoring: Retrospective survey following the introduction of a routine service. *Br J Clin Pharmacol* **46**:547 – 551.
4. Johannessen, S. I. et al. 2003. Therapeutic drug monitoring of the newer antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* **25**:347 – 363.
5. Johannessen, S. I. and Tomson, T. 2006. Pharmacokinetic variability of newer antiepileptic drugs: When is monitoring needed? *Clin Pharmacokinet* **45**:1061 – 1075.
6. Matsuo, F. 1999. Lamotrigin. *Epilepsia* **40**(Suppl 5):S30 – 36.
7. Hachad, H. et al. 2002. New antiepileptic drugs: Review on drug interactions. *Ther Drug Monit* **24**:91 – 103.
8. Patsalos, P. N. et al. 2002. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. *Epilepsia* **43**:365 – 385.
9. Besag, F. M. et al. 1998. Carbamazepine toxicity with lamotrigine: Pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction? *Epilepsia* **39**:183 – 187.
10. Eriksson, A. S. et al. 1996. Pharmacokinetic interactions between lamotrigine and other antiepileptic drugs in children with intractable epilepsy. *Epilepsia* **37**:769 – 773.
11. May, T. W. et al. 1996. Serum concentrations of lamotrigine in epileptic patients: The influence of dose and comedication. *Ther Drug Monit* **18**:523 – 531.
12. Yau, M. K. et al. 1992. Effect of valproate on the pharmacokinetics of lamotrigine (Lamictal) at steady state. *Epilepsia* **33** (Suppl 3):82.
13. Besag, F. M. et al. 2000. Methsuximide lowers lamotrigine blood levels: A pharmacokinetic antiepileptic drug interaction. *Epilepsia* **41**:624 – 627.
14. Besag, F. M. et al. 1998. The role of blood level monitoring in assessing lamotrigine toxicity. *Epilepsia* **36**(s6):131.
15. Hirsch, L. J. et al. 2004. Correlating lamotrigine serum concentrations with tolerability in patients with epilepsy. *Neurology* **63**:1022 – 1026.

16. Rivas, N. et al. 2008. Population pharmacokinetics of lamotrigine with data from therapeutic drug monitoring in German and Spanish patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* **30**:483 – 489.
17. Bartoli, A. et al. 1997. The influence of dosage, age, and comedication on steady state plasma lamotrigine concentrations in epileptic children: A prospective study with preliminary assessment of correlations with clinical response. *Ther Drug Monit* **19**:252 – 260.
18. Perucca, E. 2006. Clinical pharmacokinetics of new generation antiepileptic drugs at the extremes of age. *Clin Pharmacokinet* **45**:351 – 363.
19. Petrenaite, V. et al. 2005. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res* **65**:185 – 188.
20. Tomson, T. et al. 2006. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. *Neurology* **67**:1297 – 1299.
21. Pennel, P. B. et al. 2008. Lamotrigine in pregnancy. Clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* **70**: 2130 – 2136.
22. Ohman, i. et al. 2008. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia* **49**:1075 – 1080.
23. Braga, A. J. and Chidley, K. 2007. Self-poisoning with lamotrigine and pregabalin. *Anaesthesia* **62**: 524 – 527.
24. Reimers, A. und Reinholt, G. 2007. Acute lamotrigine overdose in an adolescent. *Ther Drug Monit* **29**:669 – 670.
25. 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.
26. Beck, O. et al. 2006. Determination of Lamotrigine and its metabolites in human plasma by liquid chromatography-mass spectrometry. *Ther Drug Monit* **28**:603 – 607.
27. Saracino, M. A, et al, 2007. Rapid HPLC analysis of the antiepileptic lamotrigine and its metabolites in human plasma. *J. Sep Sci* **30**:2249 – 2255.
28. Pucci, V. et al. 2005. Analysis of lamotrigine and its metabolites in human plasma and urine by micellar electrokinetic capillary chromatography. *Electrophoresis* **26**:935 – 942.

## 14 Marken

**ARK**<sup>TM</sup> ist eine Marke der **ARK** Diagnostics, Inc.

Sonstige Marken oder Produktnamen sind Warenzeichen der betreffenden Inhaber.



**ARK Diagnostics, Inc.**  
**Fremont, CA 94538 USA**

Gedruckt in den USA.  
Überarbeitet Februar 2017  
1600-0179-00DE Rev 04