

# LZI Ketamin-Enzymimmunoassay

Für Beckman Coulter, Inc.

REF C68802 (100/37.5 ml R<sub>1</sub>/R<sub>2</sub>-Set)

2-8 °C

IVD Nur für die In-vitro-Diagnostik



Lin-Zhi International, Inc.

Verkauf nur außerhalb der USA (OUS)

## Bestimmungsgemäße Verwendung

Der Ketamin-Enzymimmunoassay von LZI für Beckman Coulter, Inc. dient der qualitativen und semiquantitativen Bestimmung von Norketamin in menschlichem Urin bei einem Cutoff-Wert von 50 ng/ml, wenn dieser für Norketamin kalibriert ist. Der verschreibungspflichtige Assay ist für eine Reihe von klinisch-chemischen Analyseautomaten bestimmt. Der semiquantitative Modus dient Laboren dazu, eine geeignete Verdünnung der Probe für die Verifizierung mittels eines Bestätigungsverfahrens, wie z. B. GC/MS oder LC/MS zu bestimmen oder Qualitätskontrollverfahren einzurichten.

**Der Assay liefert nur ein vorläufiges Analyseergebnis. Zur Bestätigung des Analyseergebnisses muss ein spezifischeres alternatives chemisches Bestätigungsverfahren (beispielsweise Gas- bzw. Flüssigchromatographie und Massenspektrometrie) eingesetzt werden (1, 2). Bei jedem Testergebnis auf Drogenmissbrauch muss eine klinische Abwägung und professionelle Einschätzung erfolgen, insbesondere wenn das vorläufige Testergebnis vorläufig positiv ist.**

## Zusammenfassung und Erläuterung des Tests

Ketamin (2-[2-Chlorphenyl]-2-[methylamino]-cyclohexanon) ist ein von Phencyclidin (PCP) und Cyclohexamin abgeleiteter pharmakologischer Wirkstoff. Mechanistisch betrachtet, wirkt es als nicht-kompetitiver N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor-Antagonist. Der NMDA-Rezeptor ist an den sensorischen Reizeingängen auf spinaler, thalamischer, limbischer und kortikaler Ebene beteiligt (3, 4).

Ketamin besitzt nachweislich eine Reihe positiver pharmakologischer Eigenschaften. Es wird in erster Linie als Narkosemittel mit gutem Sicherheitsprofil eingesetzt (5). Der größte Nachteil, der seine klinische Anwendung einschränkt, ist das Auftreten von Emergenzreaktionen oder dissoziativen Effekten (beispielsweise Halluzinationen, lebhaftere Träume, das Gefühl zu Schweben und Delir) (3, 6). In jüngster Zeit wurden umfangreiche Untersuchungen zu den antidepressiven Eigenschaften von Ketamin durchgeführt (7-9).

Der häufige Gebrauch von Ketamin kann zu Abhängigkeit und Sucht führen (10).

Die narkotische Wirkung von Ketamin ähnelt der von Phencyclidin (PCP) und die halluzinogene Wirkung der von Lysergsäurediethylamid (LSD) (11, 12). Der Freizeitkonsum von Ketamin als Rave-, Party- und Nachtclub-Droge hat im Laufe der Zeit zugenommen und damit auch die Bedenken der Gesellschaft hinsichtlich der potenziellen Gefahren dieser Droge (13-15). Ketamin wird rasch durch die mikrosomalen Cytochrom-P450-Enzyme CYP 3A4, CYP 2B6 und CYP 2C9 in der Leber zu seinem primären Metaboliten, dem pharmakologisch aktiven Norketamin, und einem inaktiven Metaboliten, dem 6-Hydroxynorketamin, verstoffwechselt (16, 17). Ein geringer Prozentsatz des ursprünglichen Ketamins (2,3 %) sowie von Norketamin (1,6 %) und Dehydronorketamin (16,2 %) werden im Urin ausgeschieden, während 80 % als Glucuronid-Konjugate der hydroxylierten Ketaminmetaboliten vorliegen (18-21). Während Dehydronorketamin in höheren Konzentrationen und über einen längeren Zeitraum als Ketamin und Norketamin im Urin vorliegt, weist Dehydronorketamin eine geringere Stabilität auf, was seinen Nutzen zum Nachweis eines Ketaminabusus potenziell einschränkt (22).

## Testprinzip

Der Ketamin Enzymimmunoassay von LZI ist ein homogener Enzymimmunoassay als gebrauchsfertiges Flüssigreagenz. Der Test basiert auf der kompetitiven Bindung zwischen dem Wirkstoff in der Probe und dem mit dem Enzym Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PDH) markierten Wirkstoff an eine feste Menge an Antikörpern im Reagenz (23). Das markierte G6PDH-Wirkstoffkonjugat lässt sich auf einen kommerziell erhältlichen Ketamin-Standard zurückführen und wird als ketaminmarkiertes G6PDH-Konjugat bezeichnet. Die Enzymaktivität nimmt bei Bindung an den Antikörper ab, und die Norketamin-Konzentration in der Probe wird anhand der Enzymaktivität gemessen. Weist die Probe kein Ketamin und/oder Norketamin auf, bindet das mit Ketamin markierte G6PDH-Konjugat an den Antikörper, und die Enzymaktivität wird gehemmt. Enthält die Probe hingegen Ketamin und/oder Norketamin, würde der Antikörper an freies Ketamin und/oder Norketamin binden; das nicht gebundene, mit Ketamin markierte G6PDH weist dann seine maximale Enzymaktivität auf. Das aktive Enzym wandelt Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD) in NADH um, was zu einer Absorptionsänderung führt, die spektrophotometrisch bei 340 nm gemessen werden kann.

## Mitgelieferte Reagenzien

**Antikörper/Substrat-Reagenz (R<sub>1</sub>):** Enthält einen murinen monoklonalen Anti-Ketamin-Antikörper, Glucose-6-Phosphat (G6P), Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NAD), Stabilisatoren und Natriumazid (0,09 %) als Konservierungsmittel.

**Enzym-Wirkstoff-Konjugat-Reagenz (R<sub>2</sub>):** Enthält ketaminmarkierte gepuffertes Glucose-6-phosphat-dehydrogenase (G6PDH) mit Natriumazid (0,09 %) als Konservierungsmittel.

## Kalibratoren und Kontrollen\*

\*Kalibratoren und Kontrollen sind separat oder als semiquantitatives Set erhältlich und enthalten negativen Humanurin mit Natriumazid als Konservierungsmittel.

Qualitative Kalibrierung	ART.-NR.
LZI Qualitativer Norketamin-Kalibrator NKET Cutoff-Kalibrator (50 ng/ml)	C68804

Semiquantitative Kalibrierung	ART.-NR.
LZI Universeller Negativ-Kalibrator	C68807
LZI Semiquantitativer Norketamin-Kalibratorsatz NKET Niedrig-Kalibrator (25 ng/ml) NKET Cutoff-Kalibrator (50 ng/ml) NKET Zwischen-Kalibrator Nr. 1 (100 ng/ml) NKET Zwischen-Kalibrator Nr. 2 (250 ng/ml) NKET Hoch-Kalibrator (500 ng/ml)	C68803

Kontrollen	ART.-NR.
LZI Norketamin-Kontrolle Stufe 1 NKET-Kontrolle Stufe 1 (37,5 ng/ml)	C68805
LZI Norketamin-Kontrolle Stufe 2 NKET-Kontrolle Stufe 2 (62,5 ng/ml)	C68806

## Sonstige

Wedge	ART.-NR.
OSR Fläschchen-Set, 20 x 60 ml	63093
OSR Fläschchen-Set, 20 x 30 ml	63094

## Vorsichtsmaßnahmen und Warnungen

- Dieser Test darf nur für die In-vitro-Diagnostik verwendet werden. Gesundheitsschädlich bei Verschlucken.
- Das im Reagenz enthaltene Konservierungsmittel Natriumazid kann in Abflusleitungen aus Metall explosive Verbindungen bilden. Beim Entsorgen derartiger Reagenzien und Abfallprodukte muss immer mit sehr viel Wasser gespült werden, damit sich kein Azid ansammelt. Siehe National Institute for Occupational Safety and Health Bulletin: Explosive Azide Hazards (24).
- Die Reagenzien nach Ablauf ihres Verfallsdatums nicht mehr verwenden.

## Aufbereitung und Lagerung der Reagenzien

Die Reagenzien sind gebrauchsfertig. Die Reagenzien müssen nicht angesetzt werden. Wenn nicht in Gebrauch, sollten alle Komponenten des Assays bei 2-8 °C gekühlt werden.

## Gewinnung und Handhabung der Probe

Für den Test stets frische Urinproben verwenden. Falls die Probe nicht sofort untersucht werden kann, ist sie gekühlt bei 2-8 °C für sieben Tage haltbar. Für eine längere Lagerung sollte die Probe bei -20 °C eingefroren und vor der Verarbeitung aufgetaut werden (22).

Manipulationen können die Testergebnisse verfälschen. Bei Verdacht auf Probenmanipulation muss eine neue Probe gewonnen werden und beide Proben sind zur Untersuchung an ein Labor weiterzuleiten.

Handhaben Sie alle Urinproben als potenziell infektiös.

## Gerät

Zur Durchführung dieses homogenen Immunoassays können klinisch-chemische Analyseautomaten zum Einsatz kommen, die eine konstante Temperatur aufrechterhalten, die Probe pipettieren, die Reagenzien mischen, die Enzymgeschwindigkeiten bei 340 nm messen und die Reaktion genau takten können.

Die in diesem Beipackzettel aufgeführten Leistungsmerkmale wurden auf dem klinischen Analyseautomaten AU480 von Beckman Coulter validiert.

## Testablauf

Zur Durchführung dieses homogenen Enzymimmunoassays sind Analysatoren mit den oben angegebenen Spezifikationen geeignet. Vor der Durchführung des Tests sind die spezifischen Parameter für jedes Analysegerät zu beachten. Zur qualitativen Analyse kommt als Cutoff-Kalibrator die Konzentration 50 ng/ml zum Einsatz. Der Cutoff-Wert wurde auf 100 normiert. Positive Proben haben Ergebnisse  $\geq 100$  und werden mit einem (P) gekennzeichnet. Zur semiquantitativen Analyse werden alle sechs Kalibratoren einschließlich des universellen negativen Kalibrators eingesetzt. Nach jedem Wechsel der Reagenzienfläschchen sowie nach einem Wechsel der Kalibratoren bzw. der Reagenziencharge sollte eine Neukalibrierung erfolgen. Zur Überwachung der einzelnen Cutoff-Stufen stehen Kontrollen in zwei Konzentrationen zur Verfügung. Die Kontrollen mit 37,5 ng/ml und 62,5 ng/ml sind für den Grenzwert von 50 ng/ml vorgesehen.

## Kalibrierung und Qualitätskontrolle

Zur Sicherstellung der ordnungsgemäßen Assay-Leistung wird entsprechend der guten Laborpraxis die Durchführung von Kontrollproben mit mindestens zwei unterschiedlichen Konzentrationen empfohlen (eine positive und eine negative Kontrolle im Bereich des Cutoff-Wertes). Entsprechend dem Handbuch des Gerätesystems sollten die Kontrollen nach jeder neuen Kalibrierung sowie nach bestimmten Wartungs- und Fehlerbehebungsverfahren durchgeführt werden. Jedes Labor sollte selbst festlegen, wie häufig es Kontrollen durchführt. Beim Auftreten von Trends oder plötzlichen Änderungen der Kontrollwerte sollten alle Betriebsparameter überprüft und Unterstützung durch den für Sie zuständigen Ansprechpartner von Beckman Coulter eingeholt werden. Labors sollten alle Bundes-, Landes- und örtlichen Gesetze sowie Richtlinien und Vorschriften erfüllen.

## Ergebnisse

**Hinweis:** Ein positives Testergebnis bedeutet nicht zwangsläufig, dass jemand diese Droge eingenommen hat, während ein negatives Testergebnis auch nicht unbedingt besagt, dass jemand diese Droge nicht eingenommen hat. Die Zuverlässigkeit von Drogentests unterliegt einer Reihe von Faktoren.

**Qualitativ:** Zur Unterscheidung positiver von negativen Proben wird der Cutoff-Kalibrator mit 50 ng/ml Norketamin als Referenz verwendet. Eine Probe mit einer Absorptionsänderung ( $\Delta$ MAU) gleich oder größer als der mit dem Cutoff-Kalibrator erhaltene Wert gilt als positiv. Eine Probe mit einer Absorptionsänderung ( $\Delta$ MAU kleiner als der mit dem Cutoff-Kalibrator erhaltene Wert gilt als negativ.

**Semiquantitativ:** Der semiquantitative Modus dient folgendem Zweck:

(1) Labors in die Lage zu versetzen, zur Verifizierung durch eine Bestätigungsmethode wie GC/MS, LC/MS eine geeignete Verdünnung der Probe zu bestimmen oder (2) Labors die Möglichkeit zur Einführung von Qualitätskontrollverfahren zu eröffnen. Wenn eine Annäherung an die Konzentration erforderlich ist, kann mit sechs Kalibratoren eine Kalibrierkurve erstellt werden. Die Konzentration von Norketamin in der Probe kann dann anhand der Kalibrierkurve ermittelt werden.

## Einschränkungen

- Ein vorläufiges positives Ergebnis dieses Assays weist nur das Vorliegen von Norketamin nach. Der Test ist nicht zur Quantifizierung dieses Einzelanalyten in Proben vorgesehen.
- Ein vorläufiges positives Ergebnis spricht nicht zwangsweise für Drogenmissbrauch.
- Ein negatives Ergebnis bedeutet nicht automatisch, dass der Betreffende keine illegalen Drogen eingenommen hat.
- Bei der Angabe der Ergebnisse ist Vorsicht geboten, da zahlreiche Faktoren (z. B. Flüssigkeitsaufnahme, endogene oder exogene Störfaktoren) das Ergebnis des Urintests beeinflussen können.
- Vorläufige positive Ergebnisse müssen durch andere analytische Bestätigungsverfahren (beispielsweise Chromatographie), vorzugsweise GC/MS oder LC/MS, bestätigt werden.
- Der Assay ist nur zum Testen von menschlichem Urin geeignet.
- Dieser Assay sollte nicht zur Überwachung von therapeutischer Medikamentengabe verwendet werden.

## Typische Leistungsmerkmale

Die nachstehenden Ergebnisse wurden auf einem einzelnen Analyseautomaten AU480 von Beckman Coulter für die klinische Chemie erzielt.

### Präzision:

**Semiquantitative Analyse:** Die folgenden Konzentrationen wurden mit Referenzkurven von fünf Kalibratoren bestimmt. Typische Ergebnisse (ng/ml) sind wie folgt:

50 ng/ml Cutoff		Innerhalb eines Testlaufs (N = 22)		Zwischen Testläufen (N = 88)	
Norketamin Konzentration	% des Cutoffs	Anzahl Proben	EIA-Ergebnis	Anzahl Proben	EIA-Ergebnis
0 ng/ml	0 %	22	22 Neg	88	88 Neg
12,5 ng/ml	25 %	22	22 Neg	88	88 Neg
25 ng/ml	50 %	22	22 Neg	88	88 Neg
37,5 ng/ml	75 %	22	22 Neg	88	88 Neg
50 ng/ml	100 %	22	3 Neg/ 19 Pos	88	15 Neg/ 73 Pos
62,5 ng/ml	125 %	22	22 Pos	88	88 Pos
75 ng/ml	150 %	22	22 Pos	88	88 Pos
87,5 ng/ml	175 %	22	22 Pos	88	88 Pos
100 ng/ml	200 %	22	22 Pos	88	88 Pos

**Qualitative Analyse:** Es wurden folgende Konzentrationen evaluiert.

Typische qualitative Ergebnisse (gemessen mittels  $\Delta$ OD, mAU) waren wie folgt:

50 ng/ml Cutoff		Innerhalb eines Testlaufs (N = 22)		Zwischen Testläufen (N = 88)	
Norketamin Konzentration	% des Cutoffs	Anzahl Proben	EIA-Ergebnis	Anzahl Proben	EIA-Ergebnis
0 ng/ml	0 %	22	22 Neg	88	88 Neg
12,5 ng/ml	25 %	22	22 Neg	88	88 Neg
25 ng/ml	50 %	22	22 Neg	88	88 Neg
37,5 ng/ml	75 %	22	22 Neg	88	88 Neg
50 ng/ml	100 %	22	1 Neg/ 21 Pos	88	8 Neg/ 80 Pos
62,5 ng/ml	125 %	22	22 Pos	88	88 Pos
75 ng/ml	150 %	22	22 Pos	88	88 Pos
87,5 ng/ml	175 %	22	22 Pos	88	88 Pos
100 ng/ml	200 %	22	22 Pos	88	88 Pos

**Genauigkeit:** Einhundertelf (111) unverfälschte klinische Urinproben und gepoolte Urinproben, denen Norketamin zugesetzt wurde, wurden mit dem Ketamin-Enzymimmunoassay von LZI getestet und mittels LC/MS validiert. Proben mit einer kombinierten Norketamin- und Ketaminkonzentration von mehr als oder gleich 50 ng/ml laut LC/MS gelten als positiv, und Proben mit einer kombinierten Norketamin- und Ketaminkonzentration von weniger als 50 ng/ml laut LC/MS gelten entsprechend der folgenden Tabelle als negativ. Proben mit einer Konzentration  $\pm 50$  % des Cutoff-Wertes gelten als Cutoff-nahe Proben. Die Korrelationsergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

**Semiquantitative Studie zur Genauigkeit:**

50 ng/ml Cutoff	Neg	<50 % des Cutoff-Wertes	Cutoff-nah Neg	Cutoff-nah Pos	Hoch Pos	% Übereinstimmung
Positiv	0	2*	2**	6	62	100,0 %
Negativ	20	4	15	0	0	90,7 %

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse für die semiquantitativen Proben ohne Übereinstimmung zusammen:

Probe #	NKET LC/MS (ng/ml)	KET LC/MS (g/ml)	Gesamt NKET + KET LC/MS (ng/ml)	Pos/Neg Ergebnis	AU480 EIA Semiquantitativ Ergebnis (ng/ml)	Pos/Neg Ergebnis
24*	17,0	0,0	17,0	-	227,9	+
26*	19,6	0,0	19,6	-	228,2	+
31**	14,3	12,8	27,1	-	133,2	+
34**	0,0	32,3	32,3	-	58,3	+

**Qualitative Studie zur Genauigkeit:**

50 ng/ml Cutoff	Neg	<50 % des Cutoff-Wertes	Cutoff-nah Neg	Cutoff-nah Pos	Hoch Pos	% Übereinstimmung
Positiv	0	2*	2**	6	62	100,0 %
Negativ	20	4	15	0	0	90,7 %

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse für die qualitativen Proben ohne Übereinstimmung zusammen:

Probe #	NKET LC/MS (ng/ml)	KET LC/MS (ng/ml)	Gesamt NKET + KET LC/MS (ng/ml)	Pos/ Neg Ergebnis	AU480 EIA Qualitativ Ergebnis (mAU)	Pos/ Neg Ergebnis
24*	17,0	0,0	17,0	-	308,2	+
26*	19,6	0,0	19,6	-	312,1	+
31**	14,3	12,8	27,1	-	190,8	+
34**	0,0	32,3	32,3	-	90,9	+

Kalibrierung mittlerer Cutoff = 69,3 mAU

\* Diskrepanz zwischen negativ und  $\Delta 50$  % Cutoff-Konzentration (0,1 – 24,9 ng/ml)

\*\* Diskrepanz zwischen 50 % Cutoff und Cutoff-Konzentration (25 – 49,9 ng/ml)

**Analytische Übereinstimmungsquote:** Zum Nachweis der Übereinstimmungsquote im Hinblick auf Probenverdünnung und Qualitätskontrolle des gesamten Assay-Bereichs wurde ein mit Norketamin bei 500 ng/ml versetzter drogenfreier Urinpool seriell verdünnt. Jede Probe wurde in 10 Replikaten gemessen und zur Bestimmung der prozentualen Übereinstimmungsquote im Vergleich zum erwarteten Zielwert wurde der Mittelwert verwendet.

Zielwert Konzentration (ng/ml)	Gemessene Konzentration (ng/ml)	Gemessene mittlere Konzentration (ng/ml)	Mittelwert Übereinstimmungsquote %
500	494,5 – 523,6	506,9	101,4 %
450	470,1 – 492,2	480,8	106,8 %
400	436,7 – 469,2	449,7	112,4 %
350	380,8 – 399,0	390,8	111,7 %
300	318,1 – 345,4	330,3	110,1 %
250	240,5 – 256,8	247,4	99,0 %
200	206,9 – 212,7	210,1	105,0 %
150	157,0 – 162,0	159,9	106,6 %
100	96,4 – 102,0	98,3	98,3 %
50	47,3 – 54,3	48,9	97,8 %
7,5	6,4 – 9,1	8,2	108,9 %
0	0,4 – 3,9	2,2	K. A.

**Spezifität:** Verschiedene potenziell störende Substanzen wurden auf Kreuzreaktivität mit dem Assay getestet. Die Testsubstanzen wurden in verschiedenen Konzentrationen einem drogenfreien Urinpool zugesetzt und mit der Kalibrierungskurve des Assays sowohl im qualitativen als auch im semiquantitativen Modus ausgewertet.

Die folgende Tabelle listet die Konzentration jeder Testsubstanz auf, deren Reaktion ungefähr der des Cutoff-Kalibrators entsprach (als positiv), bzw. die maximale Konzentration der Testsubstanz, deren Reaktion unterhalb der des Cutoff-Kalibrators lag (als negativ). Substanzen, die in hoher Konzentration (100.000 ng/mL) getestet wurden und deren Ergebnisse unterhalb des Cutoff-Wertes lagen, wurden als nicht nachgewiesen (ND) aufgeführt. Substanzen, die unterhalb der hohen Konzentration (100.000 ng/ml) getestet wurden und deren Ergebnis unter dem Cutoff-Wert lag, erhielten den Wert „< %“.

#### Ketamin und Metaboliten:

Kreuzreaktant	Konzentration (ng/ml)	% Kreuzreaktivität
Norketamin	50	100,00 %
Ketamin	25	200,00 %
Dehydronorketamin	2.000	2,50 %
Hydronorketamin	100.000	ND

#### Strukturell verwandte Substanzen:

Kreuzreaktant	Konzentration (ng/ml)	% Kreuzreaktivität
Deschloroketamin	1.600	3,13 %
Methoxetamin	100.000	0,05 %
Phencyclidin	100.000	0,05 %

#### Strukturell nicht verwandte Substanzen:

Kreuzreaktant	Zugesetzt [ ] (ng/ml)	Zugesetzte Norketaminkonzentration		
		0 ng/ml	Kontrolle 37,5 ng/ml	Kontrolle 62,5 ng/ml
6-Acetylmorphin	100.000	ND	Neg	Pos
Acetaminophen	100.000	ND	Neg	Pos
Acetylsalicylsäure	100.000	ND	Neg	Pos
Amtriptylin	50.000	<0,10 %	Neg	Pos
Amlodipinbesylat	100.000	ND	Neg	Pos
Amoxicillin	100.000	ND	Neg	Pos
d-Amphetamin	100.000	ND	Neg	Pos
Atorvastatin	100.000	ND	Neg	Pos
Benzoyllecgonin	100.000	ND	Neg	Pos
Buprenorphin	50.000	<0,10 %	Neg	Pos
Bupropion	100.000	ND	Neg	Pos
Caffein	100.000	ND	Neg	Pos
Carbamazepin	10.000	<0,50 %	Neg	Pos
Carbamazepin-10,11-epoxid	10.000	<0,50 %	Neg	Pos
Cetirizin	100.000	ND	Neg	Pos
Chlorpheniramin	100.000	ND	Neg	Pos

#### Strukturell nicht verwandte Substanzen, Fortsetzung:

Kreuzreaktant	Zugesetzt [ ] (ng/ml)	Zugesetzte Norketaminkonzentration		
		0 ng/ml	Kontrolle 37,5 ng/ml	Kontrolle 62,5 ng/ml
Chlorpromazin	10.000	<0,50 %	Neg	Pos
Clomipramin	100.000	ND	Neg	Pos
Codein	100.000	ND	Neg	Pos
Desipramin	100.000	ND	Pos	Pos
(±)-10,11-Dihydro-10-Hydroxycarbamazepin	10.000	<0,50 %	Neg	Pos
Diphenhydramin	100.000	ND	Neg	Pos
Duloxetin	100.000	ND	Neg	Pos
Fentanyl (citrat)	10.000	<0,50 %	Neg	Pos
Fluoxetin	100.000	ND	Neg	Pos
Fluphenazin	100.000	ND	Neg	Pos
Gabapentin	100.000	ND	Neg	Pos
Hydrocodon	100.000	ND	Neg	Pos
Hydromorphon	100.000	ND	Neg	Pos
Ibuprofen	100.000	ND	Neg	Pos
Imipramin	60.000	<0,08 %	Pos	Pos
Lisinopril	100.000	ND	Neg	Pos
Losartan	100.000	ND	Neg	Pos
Loratadin	100.000	ND	Neg	Pos
MDA (3,4-methylenedioxyamphetamin)	100.000	ND	Neg	Pos
MDEA	100.000	ND	Neg	Pos
MDMA (3,4-methylenedioxyamphetamin)	100.000	ND	Neg	Pos
Meperidin	100.000	ND	Pos	Pos
Metformin	100.000	ND	Neg	Pos
Metoprolol	100.000	ND	Neg	Pos
Methadon	100.000	ND	Neg	Pos
d-Methamphetamin	100.000	ND	Neg	Pos
Morphin	100.000	ND	Neg	Pos
Nalmefen	100.000	ND	Neg	Pos
Nicotin	100.000	ND	Neg	Pos
Norfentanyl	10.000	<0,50 %	Neg	Pos
Nortriptylin	100.000	ND	Neg	Pos
Omeprazol	100.000	ND	Neg	Pos
Oxazepam	100.000	ND	Neg	Pos
Oxycodon	100.000	ND	Neg	Pos
Oxymorphon	100.000	ND	Neg	Pos
Phenobarbital	100.000	ND	Neg	Pos
Promethazin	15.000	<0,33 %	Pos	Pos
(1S,2S)-(+)-Pseudoephedrin	100.000	ND	Neg	Pos
Quetiapin	50.000	<0,10 %	Neg	Pos
Ranitidin	100.000	ND	Neg	Pos
Salbutamol (Albuterol)	100.000	ND	Neg	Pos
Sertralinal	100.000	ND	Neg	Pos
THC-COOH (11-Nor- $\Delta$ -9-THC-9-carboxylsäure)	100.000	ND	Neg	Pos
l-Thyroxin	100.000	ND	Neg	Pos
Tramadol	100.000	ND	Neg	Pos
Zolpidem	10.000	<0,50 %	Neg	Pos

Möglicherweise können andere, oben nicht aufgeführte Substanzen und/oder Faktoren den Test beeinträchtigen und zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Die folgenden Substanzen, die bei  $\pm 25$  % der Cutoff-Konzentrationen stören, wurden dann negativem Urin und bei  $\pm 50$  % der Cutoff-Konzentrationen (25 ng/ml und 75 ng/ml) für den Assay zugesetzt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Kreuzreaktant	Zugesetzt [ ] (ng/ml)	Zugesetzte Norketaminkonzentration		
		0 ng/ml	25 ng/ml	75 ng/ml
Desipramin	100.000	ND	Neg	Pos
Imipramin	60.000	<0,08 %	Neg	Pos
Meperidin	100.000	ND	Neg	Pos
Quetiapin	50.000	<0,10 %	Neg	Pos
Promethazin	15.000	<0,33 %	Neg	Pos
Carbamazepin	10.000	<0,50 %	Neg	Pos

#### Studie zur Interferenz von endogenen und konservierenden Substanzen:

Verschiedene potenziell störende endogene und konservierende Substanzen wurden auf mögliche Interferenz mit dem Assay getestet. Die Testsubstanzen wurden in jeweils drei Teilmengen unterteilt und entweder ohne oder mit Norketamin in einer Konzentration von 37,5 bzw. 62,5 ng/ml (die Konzentrationen der Negativ- bzw. Positivkontrolle) versetzt. Diese Proben wurden dann semiquantitativ und qualitativ evaluiert. Nur das Konservierungsmittel Borsäure (1 % G/V) zeigte Interferenz mit dem Assay.

## Studie zur Interferenz von endogenen und konservierenden Substanzen, Fortsetzung:

Endogene Substanz bzw. Konservierungsmittel Substanz	Zusatz [ ] (mg/dl)	Zugesetzte Norketaminkonzentration		
		0 ng/ml	Kontrolle 37,5 ng/ml	Kontrolle 62,5 ng/ml
Aceton	1000	Neg	Neg	Pos
Ascorbinsäure	1500	Neg	Neg	Pos
Bilirubin	2	Neg	Neg	Pos
Borsäure	1000	Neg	Neg	Neg
Calciumchlorid (CaCl <sub>2</sub> )	300	Neg	Neg	Pos
Citronensäure (pH 3)	800	Neg	Neg	Pos
Creatinin	500	Neg	Neg	Pos
Ethanol	1000	Neg	Neg	Pos
Galactose	10	Neg	Neg	Pos
γ-Globulin	500	Neg	Neg	Pos
Glucose	3000	Neg	Neg	Pos
Hämoglobin	300	Neg	Neg	Pos
β-hydroxybuttersäure	100	Neg	Neg	Pos
Humanes Serumalbumin	500	Neg	Neg	Pos
Oxalsäure	100	Neg	Neg	Pos
Kaliumchlorid	3000	Neg	Neg	Pos
Riboflavin	7,5	Neg	Neg	Pos
Natriumazid	1000	Neg	Neg	Pos
Natriumchlorid	3000	Neg	Neg	Pos
Natriumfluorid	1000	Neg	Neg	Pos
Natriumphosphat	300	Neg	Neg	Pos
Harnstoff	6000	Neg	Neg	Pos
Harnsäure	10	Neg	Neg	Pos

Die folgenden Substanzen, die bei ±25 % der Cutoff-Konzentrationen störte, wurde dann negativem Urin und bei ±50 % der Cutoff-Konzentrationen (25 ng/ml und 75 ng/ml) für den Assay zugesetzt. Bei Borsäure wurden weiterhin Störungen beobachtet. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Endogene Substanz bzw. Konservierungsmittel Substanz	Zugesetzt [ ] (mg/dl)	Zugesetzte Norketaminkonzentration		
		0 ng/ml	25 ng/ml	75 ng/ml
Borsäure	1000	Neg	Neg	Neg

**Untersuchung zur pH-Interferenz:** pH 3 bis pH 11 wurde auf mögliche Interferenz mit dem Assay getestet. Jede pH-Stufe wurde in drei Anteile unterteilt, denen entweder kein Norketamin oder dieses in einer Konzentration von 37,5 ng/ml bzw. 62,5 ng/ml (die Konzentrationen der Negativ- bzw. Positivkontrolle) zugesetzt wurde. Diese Proben wurden dann semiquantitativ und qualitativ evaluiert. Es fand sich keine Störung durch den pH-Wert.

pH	Zugesetzte Norketaminkonzentration		
	0 ng/ml	Kontrolle 37,5 ng/ml	Kontrolle 62,5 ng/ml
pH 3	Neg	Neg	Pos
pH 4	Neg	Neg	Pos
pH 5	Neg	Neg	Pos
pH 6	Neg	Neg	Pos
pH 7	Neg	Neg	Pos
pH 8	Neg	Neg	Pos
pH 9	Neg	Neg	Pos
pH 10	Neg	Neg	Pos
pH 11	Neg	Neg	Pos

**Spezifisches Gewicht:** Proben mit einem spezifischen Gewicht von 1,000 bis 1,025 wurden in jeweils drei Teilmengen unterteilt und entweder ohne oder mit Norketamin in einer Konzentration von 37,5 bzw. 62,5 ng/ml (die Konzentrationen der Negativ- bzw. Positivkontrolle) versetzt. Diese Proben wurden dann semiquantitativ und qualitativ evaluiert. Es fand sich keine Störung.

Spezifisches Gewicht	Zugesetzte Norketaminkonzentration		
	0 ng/ml	Kontrolle 37,5 ng/ml	Kontrolle 62,5 ng/ml
1,0030	Neg	Neg	Pos
1,0050	Neg	Neg	Pos
1,0080	Neg	Neg	Pos
1,0100	Neg	Neg	Pos
1,0150	Neg	Neg	Pos
1,0180	Neg	Neg	Pos
1,0200	Neg	Neg	Pos
1,0220	Neg	Neg	Pos
1,0250	Neg	Neg	Pos

## Verwendete Symbole

	Autorisierter Repräsentant		Chargennummer
	Biologische Risiken		Hersteller
	CE-Zeichen		R <sub>1</sub> , Antikörper/Substrat-Reagenz
	Gebrauchsanweisung beachten		R <sub>2</sub> , Enzym-Wirkstoff-Konjugat-Reagenz
	Inhalt		Artikelnummer
	Ursprungsland		Sicherheitsdatenblatt
	Herstellungsdatum		Temperaturgrenzwerte
	Global Trade Item Number		Verfallsdatum
	In Vitro-Diagnostikum		

## Zusätzliche Angaben

Detaillierte Informationen zur Serie AU 8 und den Systemen DxC AU finden Sie im entsprechenden Gerätehandbuch.

Da Beckman Coulter das Reagenz weder herstellt noch Qualitätskontrollen oder andere Untersuchungen der einzelnen Chargen durchführt, kann Beckman Coulter nicht für die Qualität der ermittelten Daten verantwortlich gemacht werden, die durch die Leistung des Reagenzes, Abweichungen zwischen den Reagenzchargen oder Protokolländerungen durch den Hersteller bedingt sind.

Eingetragene Marken sind das Eigentum der jeweiligen Inhaber.

## Transportschäden

Sollte dieses Produkt bei Lieferung Schäden aufweisen, benachrichtigen Sie bitte Ihr Beckman Coulter Clinical Support Center.

## Literaturverzeichnis

- Urine Testing for Drug of Abuse, National Institute on Drug Abuse (NIDA) Research Monograph 73, 1986.
- Mandatory Guidelines for Federal Workplace Drug Testing Program, National Institute on Drug Abuse, Federal Register, 23 (82):7920-7970 (2017).
- Bergman, S.A., Ketamine: Review of its pharmacology and its use in pediatric anesthesia. *Anesth Prog* 46:10-20 (1999).
- Brau, M.E., Sander, F., Vogel, W., und Hempelmann, G., Blocking mechanisms of ketamine and its enantiomers in enzymatically demyelinated peripheral nerve as revealed by single-channel experiments. *Anesthesiology*. 86(2):394-404 (1997).
- Reich, D.L. und Silvay, G., Ketamine: An update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth* 36:186-97 (1989).
- White, J.M. und Ryan, C.F., Pharmacological properties of ketamine. *Drug Alc Review* 15:145-155 (1996).
- World Health Organization, 37th Expert Committee on Drug Dependence, ECDD Agenda Item 6.1 (2015).
- Berman, R.M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D.A., Heninger, G.R., Charney, D.S., et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*. 47(4):351-4 (2000).
- Zarate Jr, C.A., Singh, J.B., Carlson, P.J., et al. A randomized trial of an n-methyl-d-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*. 63(8):856-64 (2006).
- Jansen, K.L. und Darracot-Cankovic, R. The nonmedical use of ketamine, part two: A review of problem use and dependence. *J Psychoactive Drugs*. 33:151-158 (2001).
- Moore, K.A., Kilbane, E.M., und Jones, R. Tissue distribution of ketamine in a mixed drug fatality. *J. Forensic Sci.* 42(6): 1183-1185 (2007).

## Literaturverzeichnis, Fortsetzung

12. Moreton, J.E., Meisch, R.A., Stark, K., et al. Ketamine self-administration by the rhesus monkey. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **203**: 303-309 (1977).
13. Lua, A.C., Lin, H.R., Tseng, Y.T., Hu, A.R., und Yeh, P.C. Profiles of urine samples from participants at rave party in Taiwan: prevalence of ketamine and MDMA abuse. *Forensic Sci. Int.* **36**: 47–51(2003).
14. Curran, H.V. und Morgan, C. Cognitive, dissociative and psychogenic effects of ketamine in recreational users on the night of drug use and 3 days later. *Addiction* **95(4)**:575–590 (2000).
15. Degenhardt, L., Copeland, J., und Dillon, P. Recent trends in the use of “club drugs”: an Australian review. *Subst Use Misuse.* **40**(9–10): 1241–1256 (2005).
16. Hijazi, Y. und Bolieu, R.. Contribution of CYP3A4, CYP2B6 and CYP2C9 isoforms to N-methylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab. Dispos.* **30**: 853–858 (2002).
17. Leung, L.Y. und Baillie, T.A. Comparative pharmacology in the rat of ketamine and its two principal metabolites, norketamine and (Z)-6-hydroxynorketamine. *J. Med. Chem.* **29**:2396-2399 (1986)
18. Wieber, J., Gugler, R., Hengstmann, J.H., und Dengler, H.J. Pharmacokinetics of ketamine in man. *Anaesthesist* **24**:260-263 (1975).
19. Harun, N., Anderson, R.A., und Miller, E.I. Validation of an Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Screening Method and a Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Confirmation Method for the Identification and Quantification of Ketamine and Norketamine in Urine Samples from Malaysia. *J Anal Toxicol.* **33**:310-321 (2009).
20. Karch, S.B. und Drummer, O.H. Karch’s pathology of drug abuse. 5th ed. Boca Raton (FL): CRC Press, Taylor & Francis Group (2016).
21. Adamowicz, P. und Kala, M. Urinary excretion rates of ketamine and norketamine following therapeutic ketamine administration: method and detection window considerations. *J Anal Toxicol.* **29**:376–382 (2005).
22. Zhen, L. Effects of filtration sterilization on the stability of ketamine, selected benzodiazepines and metabolites in female urine. Boston University Theses & Dissertations (2017). OpenBU: <https://open.bu.edu/handle/2144/20791>
23. Rubenstein, K.E., Schneider, R.S., und Ullman, E.F., Homogeneous Enzyme Immunoassay: A New Immunochemical Technique, *Biochem Biophys Res Commun.* **47**:46 (1972).
24. Sodium Azide National Institute for Occupational Safety (NIOSH). Pocket Guide to Chemical Hazards. Dritte Auflage, September 2007. Online abrufbar unter: <https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>.

Ergänzungen, Löschungen und Änderungen sind durch einen Änderungsbalken am Rand gekennzeichnet.

Hinweise zur Nutzung (inkl. Übersetzungen) finden Sie unter:  
[https://www.lin-zhi.com/bci\\_applications/](https://www.lin-zhi.com/bci_applications/)



### Hersteller:

**Lin-Zhi International, Inc.**  
2945 Oakmead Village Court  
Santa Clara, CA 95051  
USA  
Tel: +1-(408)-970-8811  
Fax: +1-(408)-970-9030  
[www.lin-zhi.com](http://www.lin-zhi.com)



### Autorisierter Repräsentant in der EU:

CEpartner4U  
Esdoornlaan 13  
3951 DB Maarn  
Niederlande  
[www.cepartner4u.eu](http://www.cepartner4u.eu)



© Februar 2022 Rev. 1

Gedruckt in den USA