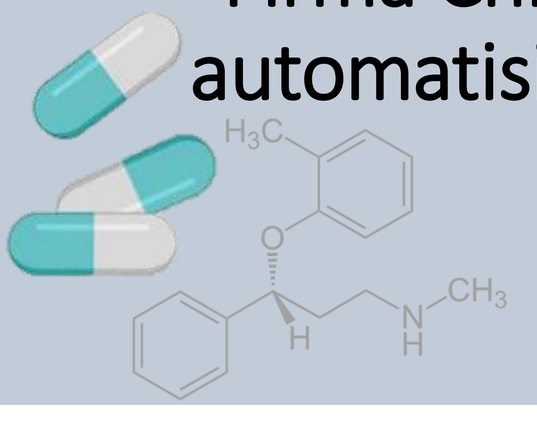
Methodenumstellung der Antidepressiva Medikamente Gruppe 2 der Firma Chromsystems auf LCMS/MS; manuelle Methode versus automatisierte Hamilton Microlab STARlet Roboter Aufarbeitung



Jana, Ruppen, BMA 22-25

Bildungsgang Biomedizinische Analytik HF

MCL Niederwangen, Spez. Chemie

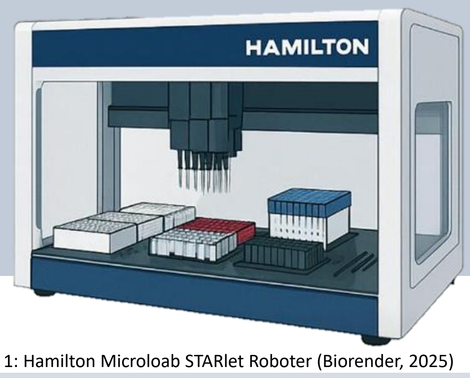


Abb. 1: Hamilton Microloab STARlet Roboter (Biorender, 2025)

1. Zusammenfassung

Derzeit werden die Serumproben für die Bestimmung der Antidepressiva Medikamenten Gruppe (AD2) mit einer manuellen Methode aufbereitet, um diese anschliessend mittels Flüssigchromatographie mit einer Massenspektrometer-Kopplung (LCMS/MS) zu messen. Aufgrund der hohen Probenmenge soll in der Spez. Chemie im MCL Niederwangen zukünftig die Aufarbeitung automatisiert, auf dem Hamilton Microlab STARlet Roboter (Abb. 1) durchgeführt werden. Im Rahmen der Methodenumstellung wurde die manuelle und die automatisierte Methode mit Hilfe von Kriterien, welche vom Betrieb festgestellt sind, verglichen und überprüft. Dazu wurden unter anderem die statistischen Auswertungsmethoden Passing-Bablok und Bland-Altman verwendet. Die Kriterien konnten für alle Parameter erfüllt werden ausser Bupropion. Daher sind noch weitere Massnahmen erforderlich, um die manuelle Aufarbeitungsmethode auf die automatisierte umzustellen.

2. Einleitung

In der Spez. Chemie im MCL in Niederwangen wird aktuell mit einer manuellen Methode gearbeitet, um die AD2 aufzubereiten und anschliessend mittels LCMS/MS zu messen. Zu AD2 gehören folgende Wirkstoffe: Atomoxetin, Methylphenidat, Mianserin, Reboxetin, Trazodon, Moclobemid, Vortioxetin, Bupropion, Hydroxybupropion. [1] Aufgrund der hohen Probenmenge möchte das Labor diese Methode der Batch-Aufarbeitung mit dem Hamilton Microlab STARlet Roboter automatisieren. Als Therapeutic Drug Monitoring (TDM) wird die Bestimmung der Wirkstoffkonzentration im Serum bezeichnet. Die Analyse wird bei Analyten durchgeführt, welche eine kleine therapeutische Breite aufweisen und bei welchen schon kleine Abweichungen der Wirkstoffkonzentration zu Über- oder Unterdosierung führen. Die Analytenkonzentration im Blutspiegel ist ein weitaus besseres Mass als die Dosierung der Medikamente, um die Konzentration im Gehirn, dem Zielorgan der Therapie, zu kontrollieren. [2]

3. Ziele und Fragestellungen

Ziel 1:

Umstellung der AD2 von der aktuell manuellen Aufarbeitungsmethode auf eine automatisierte Methode mittels Hamilton Microlab STARlet Roboter.

Fragestellung 1 zu Ziel 1:

Sind die vom Betrieb festgelegten Kriterien beim Vergleich zweier Methoden (manuell/automatisiert) erfüllt?

Dazu zählen folgende Kriterien:

- Variationskoeffizient (VK) der Patienten: < 20 %
- Anzahl der Proben: mindestens 10 pro Parameter
- Intercept: 0 als Teil des 95 %-Konfidenzintervall (KI)
- Slope: 1 als Teil des 95 %-Konfidenzintervall (KI)
- Korrelationskoeffizienten (r^2): $r^2 > 0.990$

4. Material, Methodik, Vorgehen

Für die Arbeit wurde das MassTox TDM A Kit der Firma Chromsystems verwendet, dies enthält Qualitätskontrollen, Kalibratoren, Internen Standart und die dazugehörigen Reagenzien.

Als Untersuchungsmaterial wurde Serum verwendet, von Patienten welche ein Wirkstoff aus der Gruppe der AD2 einnahmen. Das Sammeln wurde in der Spez. Chemie im Jahr 2021 gestartet, die Proben wurden gefroren bei -18 °C gelagert.

Pro Wirkstoff wurden mindestens 10 Proben manuell und automatisiert aufbereitet. Danach wurden sie mittels LCMS/MS bestimmt. [3] Im Rahmen der Methodenumstellung wurde die manuelle Methode und die automatisierte Methode mit Hilfe von Kriterien, welche vom Betrieb festgestellt sind, verglichen und überprüft. Dazu wurden unter anderem die statistischen Auswertungsmethoden Passing-Bablok und Bland-Altman verwendet.

5. Ergebnisse/ Resultate

In der folgenden Tabelle sind die Resultate der Vergleichsmessungen der beiden Methoden dargestellt.

Wirkstoffe	r^2	SD	Intercept	95 % -KI Intercept	Slope	95 % -KI Slope
Atomoxetin	0.999	3.21 %	-0.403	-14.9 bis 9.31	1.04	-14.95 bis 1.09
Methylphenidat	0.998	6.21 %	2.91	-0.511 bis 4.46	0.937	0.909 bis 1.02
Mianserin	0.994	5.67 %	0.0007	-0.0150 bis 0.0140	0.994	0.923 bis 1.14
Moclobemid	0.997	3.49 %	0.0641	-0.0370 bis 0.185	1.01	0.957 bis 1.07
Reboxetin	0.997	4.09 %	-2.49	-12.5 bis 32.8	1.06	0.980 bis 1.09
Trazodon	0.995	5.52 %	-0.005	-0.068 bis 0.104	1.03	0.954 bis 1.07
Vortioxetin	0.997	6.03 %	0.181	-1.30 bis 1.39	0.990	0.931 bis 1.06
Bupropion	0.999	5.42 %	-0.571	-1.24 bis -0.130	1.02	0.988 bis 1.06
Hydroxybupropion	0.996	8.84 %	-17.3	-53.8 bis 23.3	1.05	1.001 bis 1.10

Abb. 2: Statistische Eckdaten - erstellt mit Excel Analyse-IT

6. Diskussion

Die Fragestellung konnte nicht für alle Parameter erfüllt werden. Beim Wirkstoff Bupropion gab es eine Auffälligkeit, das festgelegte Kriterium bezüglich dem Intercept konnte nicht erfüllt werden. Das 95%-KI reicht von -1.24 bis -0.130 und schliesst somit den Wert 0 nicht ein. Dieses Ergebnis weist auf eine systematische Abweichung hin. Um die Vergleichbarkeit der Methode für Bupropion zu untersuchen, ist es notwendig die Anzahl der Proben zu erhöhen und zusätzlich noch weitere Messungen durchzuführen. Für die Abweichungen könnte die Stabilität des Wirkstoffes oder der grosse Range eine mögliche Ursache dafür sein.

Referenzen

[1] Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH. (2021*). MassTox TDM Series A Parameter Set, Arbeitsvorschrift.*

[2] Paulzen M., Liebe C., Gründer G. (2021). Labormonitoring vor und während Psychopharmakotherapie – Schritt für Schritt. *PSYCH up2date. https://eref-thieme-de.medi.swissconsortium.ch/ejournals/21948909_2021_03?fromSearch=true&context=search#/10.1055-a-1208-0872*

[3] Shipkova, M., & Svinarov, D. (2016). LC–MS/MS as a tool for TDM services: Where are we?Clinical Biochemistry, 49(13), 1009–1023. *https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.05.001*

Abbildungen

Abb. 1 Ruppen, J. (2025). *Hamilton Microlab STARlet Roboter* – erstellt mit Biorender

Abb. 2 Ruppen, J. (2025). *Statistische Eckdaten*- erstellt mit Excel Analyse-IT