


«Ein LC/MS-Gerät ist wie ein Musikinstrument»


von Prof. Katharina Rentsch und Orhan Yildiz

Seit mehr als 15 Jahren wird die LC/MS-Technologie in der Klinischen Chemie immer häufiger eingesetzt – seit ca. 10 Jahren auch in der Klinischen Chemie des USB, speziell im Toxikologie-Labor. Im Rahmen des OPTI-Teilprojekts «Anschaffung LC/MS-Gerät Labormedizin» konnte im Jahr 2014 ein zusätzliches Gerät beschafft und in den Routinebetrieb übernommen werden.



www.gazzetta-online.ch

 *Chromatogramme der Methode zur Bestimmung verschiedener Neuroleptika (a) und der für die Quantifizierung eingesetzten internen Standards*

 *Klinische Chemie*



Das LC/MS-Gerät ermöglicht, eine ganze Reihe von Psychopharmaka täglich rasch und zuverlässig zu bestimmen, so dass die Patientenversorgung für das USB, aber auch für die Universitären Psychiatrischen Kliniken (UPK) und andere externe Einsender, deutlich verbessert werden konnte.



Wo die LC/MS-Technologie in der Klinischen Chemie eingesetzt wird

Das Hauptanwendungsgebiet liegt zurzeit bei der quantitativen Bestimmung von Medikamenten, um eine optimale Dosierung für den Patienten zu finden. Dies ist längst nicht für alle Medikamente notwendig. Für viele Antiepileptika, Antidepressiva und Neuroleptika, die über einen langen Zeitraum von den Patienten eingenommen werden müssen, werden aber sogenannte «Spiegelbestimmungen» in verschiedenen Situationen empfohlen. Mit Ausnahme von Carbamazepin, Phenobarbital und Valproinsäure können alle diese Medikamente nur mit einer flüssig-chromatografischen Methode (LC/MS, Liquid chromatography-mass spectrometry bzw. (dt.) Flüssigchromatografie-Massenspektrometrie) bestimmt werden. Früher verwendete man als Detektionsmethode meist ein UV-Spektrometer. Heute ist die Massenspektrometrie die Nachweismethode der Wahl, da sie eine tiefere Quantifizierungsgrenze hat und sehr spezifisch ist.

Die Motivation für das Projekt «Anschaffung LC/MS-Gerät»

In der Klinischen Chemie wurden vor 2014 die Quantifizierungen der Antiepileptika, Antidepressiva und Neuroleptika meist mit Flüssigchromatografie, gekoppelt an ein UV-Spektrometer, durchgeführt. Viele neue Medikamente mit tiefen Wirkstoffkonzentrationen mussten in externe Laboratorien geschickt werden. Die Analysenzeiten im USB waren im Vergleich zu anderen Laboratorien sehr lang und wir konnten deshalb die meisten Bestimmungen nur ein- oder zweimal pro Woche durchführen. Dies bedeutete für die Kliniken lange Wartezeiten auf das Resultat. Mit der Beschaffung eines LC/MS-Gerätes, das mit einer automatischen Probenvorbereitung kombiniert werden sollte, konnten die Analysenzeiten deutlich verkürzt werden. Es konnten dann alle Medikamente der oben erwähnten Medikamentenklassen im USB bestimmt werden.

Von der Bewilligung zur Beschaffung und bis zur ersten Analyse

Da ein LC/MS-Gerät ca. 500'000 Franken kostet, musste eine Ausschreibung gemacht werden. Wir hatten unsere Anforderungen an das Gerät in einem Pflichtenheft formuliert und viele spezifische Fragen an die potenziellen Lieferanten gestellt, die alle beantwortet werden mussten. Die Ausschreibung wurde im August 2013 im Amtsblatt des Kantons Basel-Stadt publiziert, der Zuschlag konnte im Dezember 2013 erteilt werden. Die Bestellung erfolgte noch kurz vor Weihnachten. Bevor das neue Gerät installiert werden konnte, musste der dafür vorgesehene Raum umgebaut werden. LC/MS-Geräte produzieren viel Wärme und sind laut. Wir konnten deshalb im Rahmen der Umbaumaassnahmen in der Labormedizin einen kleinen LC/MS-Raum einrichten, der mit einer guten Lüftung versehen ist. Anfang Mai 2014 konnten das Gerät installiert und die Mitarbeitenden geschult werden. Dann endlich wurde die erste wässrige Lösung injiziert – nun konnte die Methodenentwicklung für die Medikamentenanalysen starten.

Methodenentwicklung und Validierung

Ein LC/MS-Gerät ist wie ein Musikinstrument – die Technik ist vorhanden, nun braucht es aber die Expertise des Anwenders, um dem Gerät schöne Töne – das heisst gute Analysenmethoden – zu entlocken. Mit der neuen Technologie ist es möglich, zahlreiche Medikamente in einer Methode zusammenzufassen – für den Einsatz in der Routine eine sehr gute Lösung, da sie Zeit und Ressourcen spart – für die Methodenentwicklung eine zusätzliche Herausforderung.

Da wir sicherstellen müssen, dass unsere Resultate richtig und auch mit anderen Laboratorien vergleichbar sind, braucht es vor dem Einsatz in der Routine eine ausführliche Validierung. 3 Proben werden innerhalb eines Tages je 6-mal gemessen, und die gleichen Proben werden auch an 6 verschiedenen Tagen bestimmt. Die Streuung muss immer <15% sein, damit die Befunde der Patienten auch über einen längeren Zeitpunkt miteinander verglichen werden können. Anschliessend müssen Patientenproben, die mit der alten Methode bereits einmal bestimmt wurden, nochmals analysiert werden, um die Vergleichbarkeit der alten mit den neuen Resultaten zu garantieren. Durch einen sehr grossen Einsatz der Mitarbeitenden des Toxikologie-Labor konnten wir im Jahr 2014 alle 2 Monate eine neue Methode entwickeln und validieren – eine grosse Leistung, die neben, der normalen Routinearbeit erledigt werden musste.

Der tägliche Einsatz in der Routine

Seit Juli 2014 ist das neue Gerät im Routineeinsatz für die Bestimmung von Medikamentenkonzentrationen. Bis heute sind darauf 3 verschiedene Methoden entwickelt und validiert worden, mit denen 27 verschiedene Medikamente und 6 Metaboliten bestimmt werden können. Die manuelle Vorbereitung der Proben ist einfacher als für die alte HPLC-Methode, und je nach Probenanfall werden die Proben aller 3 Methoden automatisch hintereinander während der Nacht abgearbeitet, sodass die biomedizinische Analytikerin am Morgen als Erstes die Auswertung der Resultate erledigen kann. Wenn eine Bestimmung notfallmässig durchgeführt werden muss, kann das Resultat meist innerhalb von 2 Stunden nach Probeneingang an den behandelnden Arzt übermittelt werden. Da die neue Methode sehr viel empfindlicher und spezifischer ist, waren alle Mitarbeitenden sehr motiviert, alle «alten» Methoden so rasch wie möglich auf das neue Gerät umzustellen.

Hat sich die Investition gelohnt?

Die Investition hat sich sehr gelohnt. Mit dem gleichen Personalaufwand konnten als Beispiel im Monat Januar 2015 267 Analysenresultate produziert werden, die alle mit 140 Taxpunkten abgerechnet werden konnten. Davon mussten vor der Beschaffung des neuen Gerätes 98 Analysen in einem externen Labor eingekauft werden. Durch die selbst entwickelten Methoden können die Reagenzien kostengünstiger als früher eingekauft werden, weshalb die Produktionskosten auch für die 169 Analysen, die bereits früher im USB bestimmt wurden, reduziert werden konnten. Wir werden das Analysenspektrum auch in Zukunft weiter ausbauen, damit wir die Versorgung der Patientinnen und Patienten im USB auch für andere Medikamentenklassen verbessern können.

