

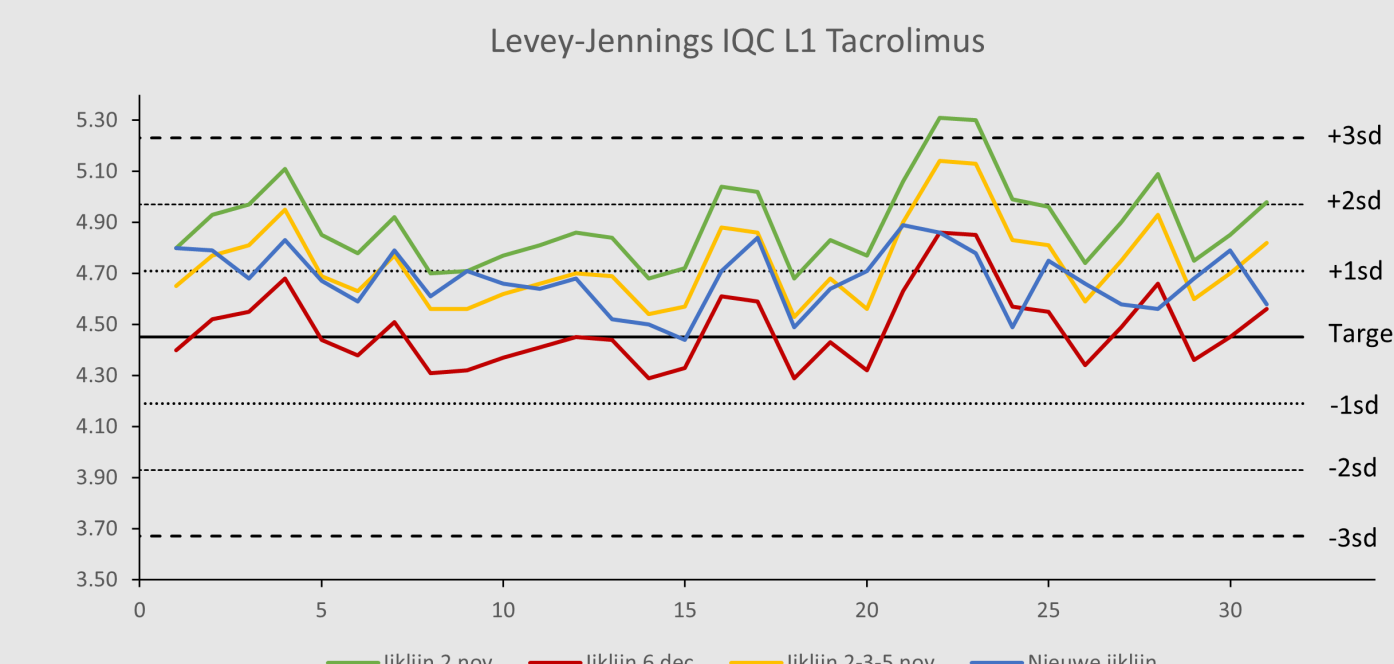
To calibrate or not to calibrate?

Optimalisatie kalibratiestrategie voor kwantitatieve LC-MS/MS analyses

C. Tesseur, dr. L. Mortier, dr. S. Pauwels, Mevr. A. Vandeweyer, Jessa Ziekenhuis

Tacrolimus

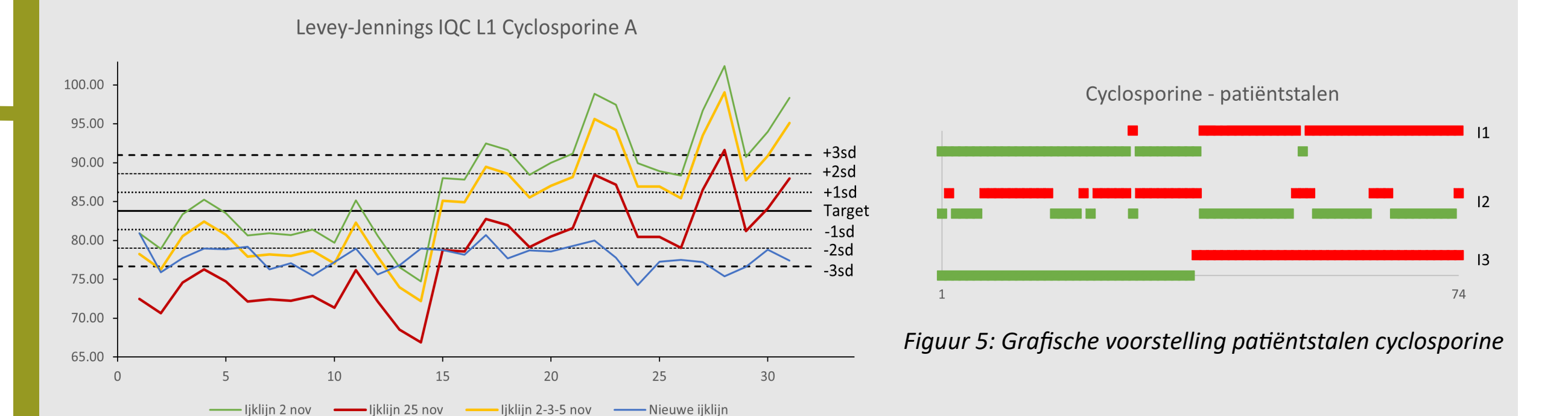
Er is geen onmiddellijke verklaring voor de plotse shift. Dit toont aan dat ook voor tacrolimus het hergebruik van kalibratiecurves niet vanzelfsprekend is en er onverwachte shifts kunnen optreden.



Figuur 3: Levey-Jennings controlekaart van tacrolimus iQC L1

Cyclosporine A

Cyclosporine blijkt zeer gevoelig te zijn voor onverwachte veranderingen zoals bijvoorbeeld een onderhoud en vertoont substantieel meer spreiding bij geïmporteerde curves.



Figuur 4: Levey-Jennings controlekaart voor cyclosporine iQC L1

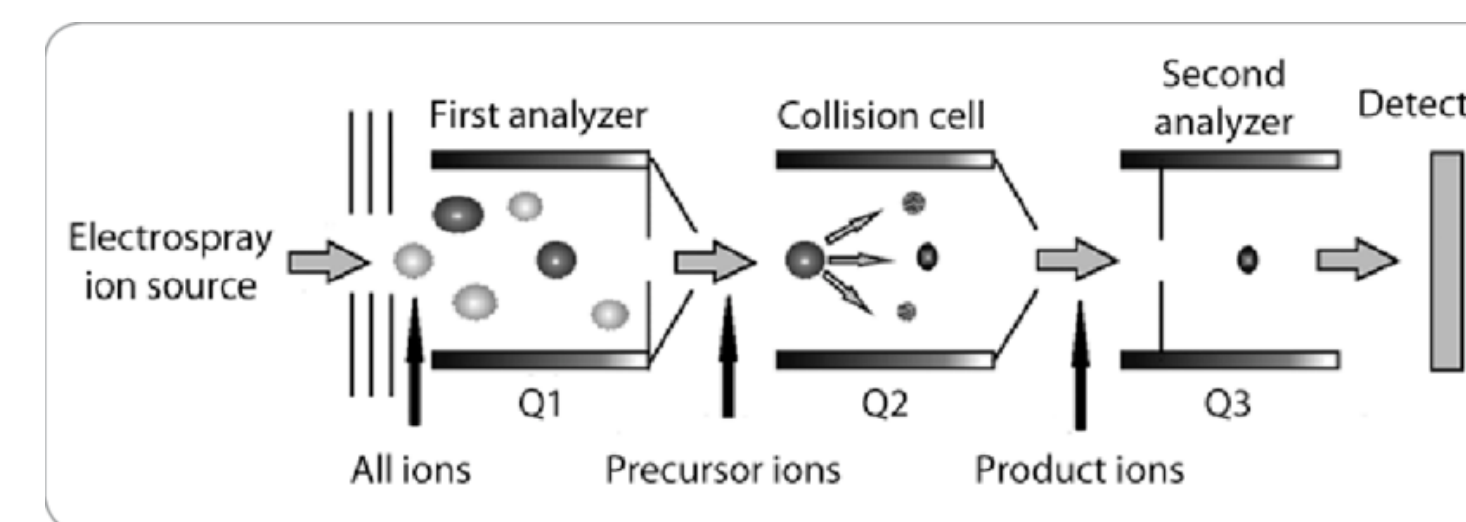
Figuur 5: Grafische voorstelling patiëntstalen cyclosporine

Inleiding

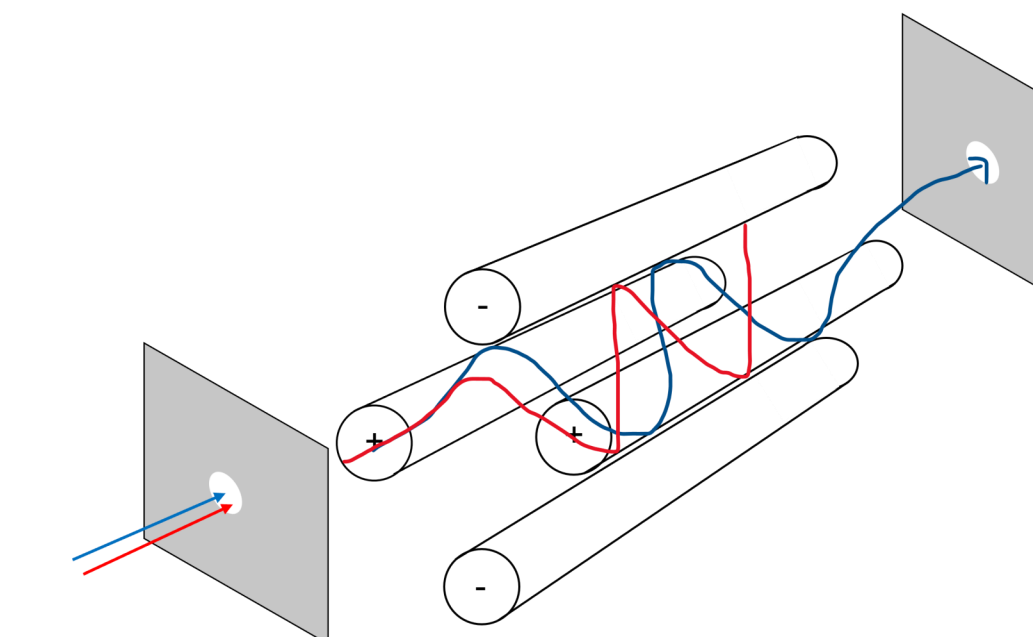
De kwantitatieve analyse van voriconazole, lamotrigine, tacrolimus en cyclosporine, MPA en everolimus gebeurt met behulp van LC-MS/MS. Bij deze analyse wordt bij elke run een kalibratiecurve opgesteld. Dit vergt behoorlijk wat tijd en is arbeidsintensief. Het doel van dit experiment is nagaan of de kwaliteit van de analyse gewaarborgd kan blijven indien men eerder opgestelde kalibratiecurves zou hergebruiken.

Materiaal

Voor deze analyses werd gebruik gemaakt van een LC-MS/MS toestel dat een koppeling is van een UPLC-systeem en een triple quadrupool massaspectrometer. De triple quadrupool massaspectrometer bevat een electrospray ionisatiebron en kan in verschillende modes gebruikt worden. Alle analyses die in dit artikel besproken worden, zijn uitgevoerd in de multiple reaction monitoring mode.



Figuur 1: Schema van massaspectrometrische analyse in MRM mode.



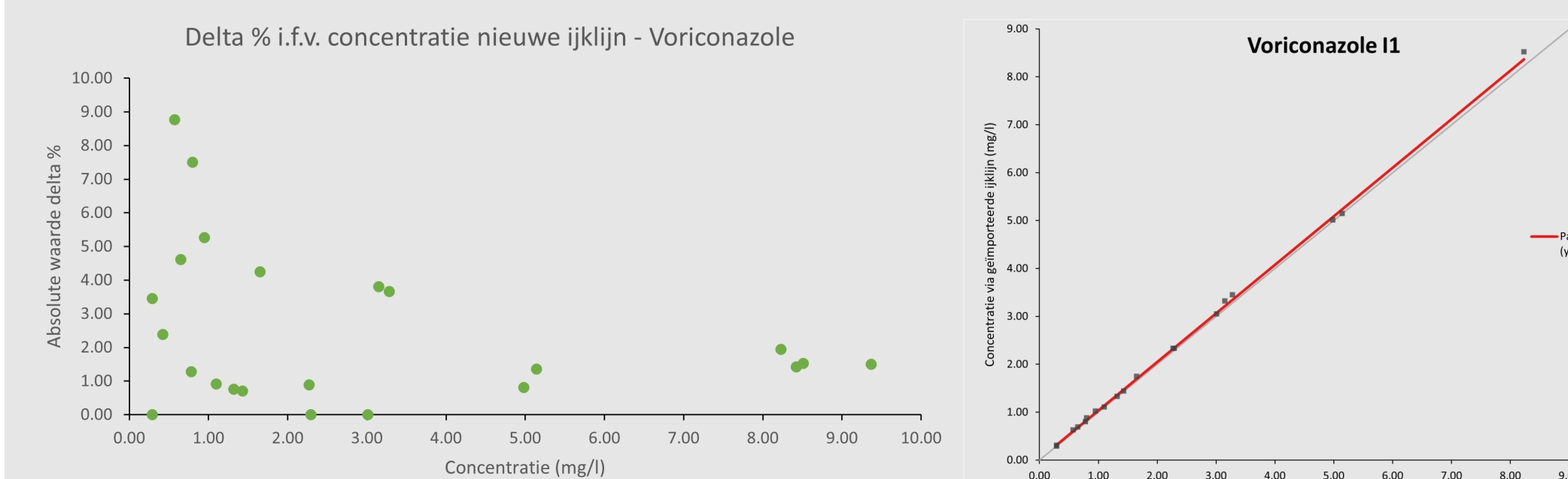
Figuur 2: Schematische voorstelling van een quadrupool

Conclusie

Het hergebruik van ijklijnen werkt tijdbesparend, maar de resultaten vertonen meer spreiding dan via de klassieke kalibratiestrategie, zeker bij langdurig hergebruik van een curve of grote ingrepen aan de apparatuur. Om een beter beeld te krijgen op lange termijn zijn meer datasets over verschillende periodes nodig om met elkaar te kunnen vergelijken. Dit biedt mogelijkheden om in de toekomst uitgebreider onderzoek over te doen.

Voriconazole

De procentuele afwijking blijkt concentratie-afhankelijk te zijn. De Passing-Bablok analyse levert goede resultaten op.

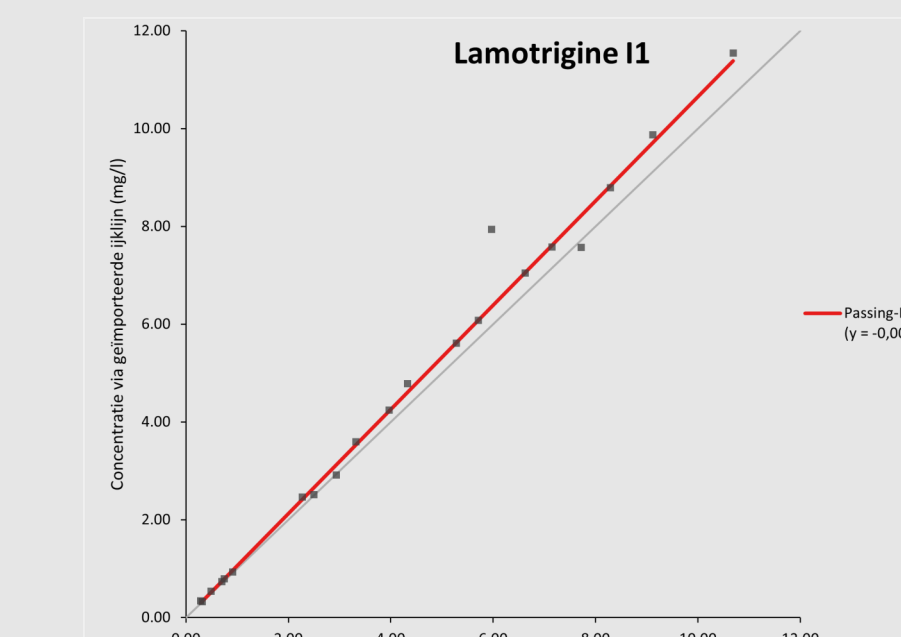


Figuur 6: Procentuele afwijking in functie van de concentratie voriconazole

Figuur 7: Passing-Bablok analyse voor voriconazole

Lamotrigine

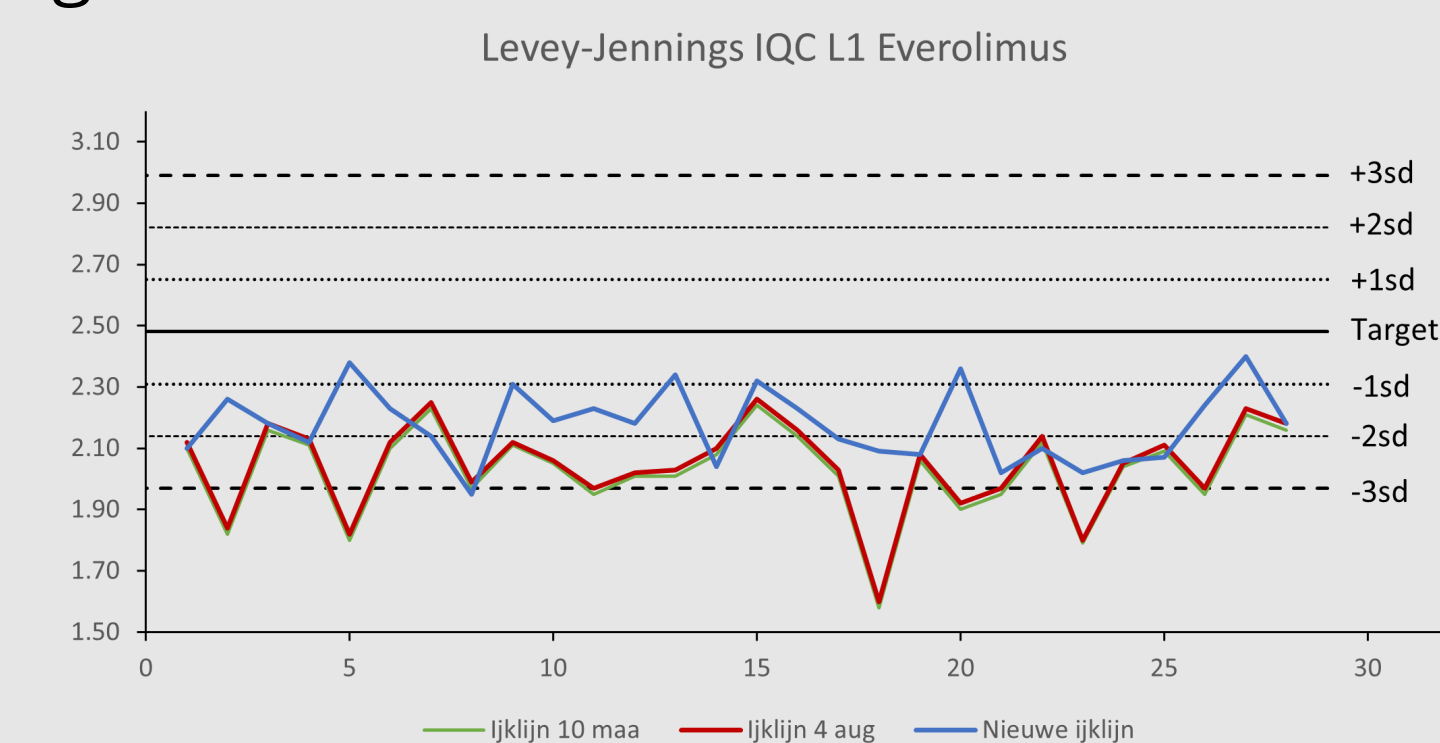
Het hergebruik van ijkcurves leidt bij de patiëntstalen niet tot heel grote verschillen. Er is wel een significant verschil tussen het gebruik van nieuwe of geïmporteerde curves.



Figuur 8: Passing-Bablok analyse voor lamotrigine

Everolimus

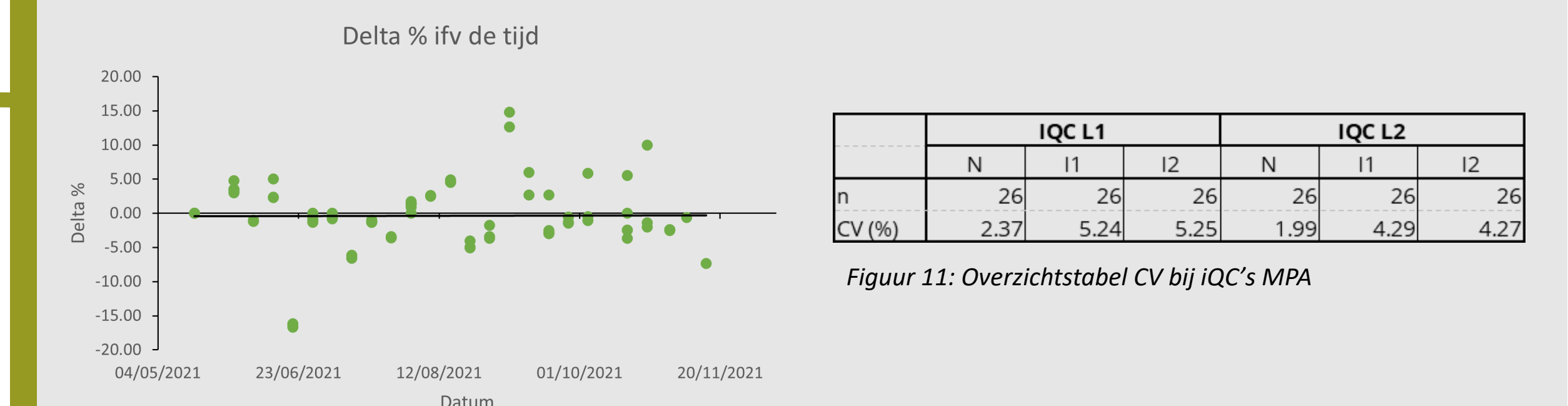
De nieuwe ijklijn vangt de plotse uitschieter op en wijkt niet meer dan twee 2 sd af terwijl de geïmporteerde ijkcurves zelfs buiten 3 sd gaan.



Figuur 9: Levey-Jenningscontrolekaart IQC L1 Everolimus

Mycofenolaat

De afwijking blijft relatief constant in functie van de tijd en blijkt concentratie-afhankelijk te zijn bij concentraties < 1mg/l. De impact op de CV is ook opvallend, die is meer dan verdubbeld.



Figuur 11: Overzichtstabel CV bij IQC's MPA

Figuur 10: Procentuele afwijking in functie van de tijd voor MPA

Een speciaal woordje van dank aan alle labomedewerkers voor de hulp tijdens de stageperiode met in het bijzonder dr. Leen Mortier voor het nalezen en bijsturen van de dataverwerking en het artikel.

Referenties

Figuur 1: Faktor J., Dvorakova M., Maryas J., Struharova I., Bouchal P. Identification and characterisation of pro-metastatic targets, pathways and molecular complexes using a toolbox of proteomic technologies; 2012. Beschikbaar op: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23581020/>

Figuren 2-11: eigen werk