Laboratoriemedicin

Godkänt datum 2026-09-01

Immunosuppressiva LC-MS

B-Everolimus (NPU21707)

B-Sirolimus (NPU19909)

Bakgrund/Svar/Tolkning/Bedömning

Vid frågor om tolkning av läkemedelskoncentrationer finns klinisk farmakologisk konsultläkare tillgänglig på tel. 046-17 46 20 (helgfri vardag kl. 8.15–16.00).

Everolimus och sirolimus är immunsuppressiva läkemedel. Både everolimus och sirolimus är substrat för CYP3A4 och P-glykoprotein (PgP). Huvudmetaboliterna anses inte bidra i någon större grad till den immunsuppressiva effekten [1, 2]. Samtidig administrering med hämmare och inducerare av CYP3A4 och/eller PgP bör undvikas.

Everolimus och sirolimus har ett snävt terapeutiskt fönster och det är av värde med rutinmässig koncentrationsbestämning för att förhindra avstötning [1, 3]. Det är av särskild vikt att monitorera sirolimus-/everolimusnivån i blodet noggrant i följande situationer:

- om dosen av cyklosporin minskas markant eller sätts ut
- vid samtidig administrering med hämmare och inducerare av CYP3A4 samt efter att de har seponerats
- vid nedsatt leverfunktion
- vid byte av beredningsform

Dosjusteringar bör helst baseras på mer än en dalvärdeskoncentration, tagna omkring fem dagar efter den senaste dosändringen.

Detaljerad information och riktlinjer för terapeutisk läkemedelsbestämning finns i FASS för respektive substans/läkemedel under avsnittet ”Dosering” [1, 2]. Indikationer och tolkning kan även diskuteras med konsultläkare i klinisk

farmakologi, telefonnummer och tider finns på: Kontakt och öppettider - Laboratoriemedicin - Vårdgivare Skåne (skane.se)

Metodik/mätprincip

Metoden mäter Everolimus (40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin (Certican®, Novartis) med Everolimus-d4 som intern standard (IS) och Sirolimus (Rapamune®, Wyeth Lederle) också med Everolimus-d4 som IS.

Analysen utförs i helblod eftersom analyterna huvudsakligen finns i erytrocytfraktionen. Kvoten plasma/helblod är ungefär 1/30 för Sirolimus. Helblod mixas med acetonitril/etanol som innehåller IS, centrifugeras, varefter supernatanten analyseras med masspektrometri (LC-MS/MS), en teknologi som kännetecknas av god känslighet och mycket hög specificitet.

LC-MS/MS instrumentet är av typen trippel kvadrupol masspektrometer kopplad till en HPLC. Separation av olika provmolekyler sker i en HPLC-kolonn. Provmolekyler som bildar positiva joner i sur miljö joniseras i jonkällan. Joniseringen sker enligt principen API ES (atmospheric pressure electrospray ionisation). I första kvadrupolen selekteras molekyljonens addukt med en ammoniumjon eller med en proton. I andra kvadrupolen fragmenteras denna addukt med en specifik energi. I tredje kvadrupolen selekteras ett av fragmenten, vanligtvis det med störst intensitet. Den resulterande jonintensiteten mäts med en elektronmultiplikator.

Interferenser och felkällor

Påverkan av hemolys, hyperlipidemi, hyperbilirubinemi och uremi är inte testad men vi antar att någon sådan inte finns på grund av den höga specificiteten i LC-MS/MS teknologin.

Mätområde

Analys	Kvantifierings-gräns, µg/L	Mätintervall µg /L
Everolimus	0,50	0,50-32
Sirolimus	0,50	0,50-32

Mätosäkerhet (enligt årsgenomgång för 2023)

Analys	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Börvärde (µg/L)	CV%	Börvärde (µg/L)	CV%
Everolimus	0,95	76,6	18,8	6,8
Sirolimus	0,90	8,1	18,0	6,8

Riktighet

Riktigheten kontinuerligt genom deltagande i externt kontrollprogram (LGC Standards Proficiency) för båda analyterna.

Spårbarhet

Kalibreringen är spårbar via analyscertifikat från respektive leverantör av referenssubstanser, se Bilaga 1.

Validering

Valideringen har utförts vid Klinisk Kemi Lund, Labmedicin Skåne [3]. Riktigheten har verifierats genom jämförelse med de HPLC och LC-MS/MS metoder som tidigare var i bruk vid laboratoriet samt i vissa fall genom jämförelse med annat laboratorium.

Referenslitteratur

1. FASS. Certican® (everolimus). 2020-11-03. Tillgänglig på: Certican® - FASS Vårdpersonal
2. FASS. Sirolimus. 2021-11. Tillgänglig på: Rapamune® - FASS Vårdpersonal
3. Shipkova, M., et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. Ther Drug Monit. 2016 Apr;38(2):143-69. doi: 10.1097/FTD.0000000000000260.