


5-Fluorouracil (My5-FU™) Test

Klantendienst:






Telefoon.: +1 (610) 419-6731

Fax: +1 (484) 547-0590

E-mail: Techsupport@saladax.com

MyCareTests.com

Verklaring van gebruikte symbolen

IVD	<i>in vitro</i> diagnostisch hulpmiddel		Raadpleeg de gebruiksaanwijzing
REF	Catalogusnummer		Uiterste gebruiksdatum
LOT	Batchcode (Partij)		Temperatuurbepierking
	Fabrikant	 (N) x	Keer de reagentia (R1 en R2) voorzichtig N aantal keren om voor gebruik
R1	Reagens 1	R2	Reagens 2
CH REP	Erkend vertegenwoordiger in Zwitserland		
EC REP	Erkend vertegenwoordiger in de Europese gemeenschap		


 Saladax Biomedical, Inc.
 116 Research Drive
 Bethlehem, PA 18015
 USA

 EMERGO EUROPE
 Westervoortsedijk 60,
 6827 AT Arnhem
 The Netherlands

 Casus Switzerland GmbH
 Hinterbergstrasse 49
 6312 Steinhausen
 Switzerland

Beoogd gebruik

De Saladax 5-Fluorouracil (My5-FU) Assay is een *in vitro* diagnostisch, medisch hulpmiddel bedoeld voor de kwantitatieve bepaling van 5-FU in humaan plasma door middel van geautomatiseerde, klinisch-chemische analyzers als hulpmiddel voor het beheer van 5-FU therapie.

Samenvatting en uitleg van de test

5-FU (Aducril, onder andere) is een chemotherapeuticum dat wordt gebruikt bij de behandeling van diverse solide tumoren, met name bij darm-, maag-, borst- en pancreaskanker, evenals kanker in het hoofd en de nek.¹⁻² Sinds de ontwikkeling ervan in 1957 is het de belangrijkste pijler in de behandeling van darmkanker.³ De metabolische routes van 5-FU zijn uitvoerig onderzocht. Verschillende onderzoeken hebben de interindividuele variabiliteit van het 5-FU metabolisme uitgewezen. De bloedconcentraties van 5-FU kunnen meer dan tienvoudig variëren, ongeacht eenzelfde dosis per lichaamsoppervlak (LO).⁴⁻⁸

5-FU wordt gewoonlijk toegediend via infusie of oraal als een prodrug. In plasma heeft het middel een halfwaardetijd van ongeveer tien tot vijftien minuten en bereikt het steady-state concentraties na twee uur met continue infusie. Er zijn ernstige bijwerkingen opgetreden tijdens een conventionele behandeling met 5-FU, waaronder gastro-intestinale, neurologische, hematologische en mucosale toxiciteit.⁹ Onderzoek heeft uitgewezen dat meer dan 30% van de behandelde patiënten een dosis-gelimiteerde toxiciteit vertonen. In recente onderzoeken zijn ook ernstige toxiciteit (graad 3/4) en overlijden na behandeling met 5-FU gemeld. Onderzoek suggereert dat slechts 40% tot 50% van de patiënten met ernstige toxiciteit geheel of gedeeltelijk deficient zijn in het enzym dihydropyrimidinedehydrogenase (DPD), hetgeen aantoont dat er, naast een genetisch DPD-defect, andere factoren zijn die 5-FU concentraties kunnen beïnvloeden.¹⁰⁻¹⁵

Klinisch onderzoek toont voortdurend aan dat de meerderheid van de patiënten niet in het therapeutische doelbereik ligt indien de dosis wordt bepaald op LO en dat de meesten een te lage dosis ontvangen.¹⁶⁻²³ Klinisch onderzoek toont tevens aan dat een farmacokinetisch (FK) begeleide aanpassing van de dosis 5-FU in de bloedspiegel kan leiden tot een lagere toxiciteit, betere algehele respons en een grotere overlevingskans.^{4-8,16,17,19,20,22,24-38}

In combinatie met andere klinische informatie biedt het monitoren van 5-FU-niveaus artsen een effectief hulpmiddel voor dosisbeheer om een optimaal therapeutisch effect te verkrijgen en subtherapeutische of toxische geneesmiddelconcentraties te vermijden.^{4-8,16,17,19,20,22,24-39} Door een verminderde toxiciteit kunnen patiënten langer hun behandeling volgen. Momenteel kan farmacokinetische bepaling van 5-FU bij patiënten uitsluitend worden uitgevoerd met fysisch-analytische methoden zoals hogedrukvlloeistofchromatografie (HPLC)⁴⁰⁻⁴² of vloeistofchromatografie-tandem massaspectrometrie (LC-MS/MS).^{34,42} Deze fysische technieken zijn tijdrovend en kostbaar en vereisen monsterbereiding en voltijds laboranten, hetgeen uitgebreide toepassing van PK-gestuurd dosisbeheer belemmert.

Daarentegen geeft een homogeen immunoassay voor het bepalen van 5-FU concentraties snel resultaten van hoge kwaliteit overeenkomstig met fysische methoden, door gebruik te maken van routine klinische analyzers, vergelijkbaar met andere wijzen van geneesmiddelbepalingen die al meer dan dertig jaar stelselmatig worden gebruikt. De My5-FU-test is een gemakkelijk, voordelig en snel middel om oncologen te helpen bij dosisbeheer van 5-FU.

Principes van de procedure

De My5-FU-test (VS octrooinr. 7,205,116) is een homogene nanodeeltjes-agglutinatie immunoassay met twee reagentia die wordt gebruikt voor de detectie van 5-FU in humaan plasma. De test is gebaseerd op het principe dat de verstrooiing of absorptie van licht verandert wanneer nanodeeltjes aggregeren en kan worden gemeten. Deze aggregatie wordt gemeten bij golflengten tussen 400 en 650 nm met automatische klinische chemie- of immunoassay-analyzers. Multivalente geneesmiddelconjugaten dienen als bindingspartner voor antilichamen die selectief zijn voor 5-FU en die covalent aan het oppervlak van de nanodeeltjes zijn gebonden. In afwezigheid van vrije 5-FU worden door deze reactie grote ophopingen gevormd, waardoor een oplossing ontstaat die invallend licht verstrooit en de waargenomen absorptie van de oplossing toeneemt. Wanneer een monster dat 5-FU bevat, wordt toegevoegd, wordt de agglutinatiereactie gedeeltelijk geremd. Aan het geneesmiddelmonster gebonden antilichaam is niet langer beschikbaar voor aggregatie met nanodeeltjes, zodat minder invallend licht wordt verstrooid en minder absorptie van de oplossing wordt waargenomen. Zo wordt een klassieke remmingscurve met betrekking tot de concentratie van 5-FU verkregen, met maximale absorptie bij lage geneesmiddelconcentraties en minimale absorptie bij hoge geneesmiddelconcentraties. De verandering in lichtverstrooiing of absorptie als functie van de geneesmiddelenconcentratie resulteert in een concentratieafhankelijke curve.⁴³⁻⁴⁴

Reagentia

My5-FU-Test REF 5FU-RGT	Hoeveelheid x volume
Reagens 1 R1 Reactiebuffer die geconjugeerd medicijn, eiwit en buffer bevat	1 x 10.0 mL
Reagens 2 R2 Nanodeeltjesreagens met monoclonale antilichamen, gebonden aan nanodeeltjes, in een gebufferde oplossing	1 x 10.0 mL

Voorzorgen en waarschuwingen

Uitsluitend voor in vitro diagnostisch gebruik.

Neem de normale voorzorgen die benodigd zijn bij het hanteren van laboratoriumreagentia.

Volg de instructies voor het hanteren van reagentia. Onjuist mengen van reagentia kan de prestaties van de test beïnvloeden.

Materialen van humane oorsprong zijn met door de FDA goedgekeurde methoden getest op HIV1 en HIV2, hepatitis B en hepatitis C en de uitslagen waren negatief. Echter, aangezien geen enkele testmethode het mogelijke risico op infectie met absolute zekerheid kan uitsluiten, moet het materiaal even zorgvuldig worden behandeld als een patiëntenmonster. In geval van blootstelling moeten de richtlijnen van de verantwoordelijke gezondheidsautoriteiten worden gevolgd.

Alle componenten van de 5-FU-test bevatten minder dan 0,1% natriumazide. Voor een specifieke opgave kunt u sectie Reagentia van deze bijsluiters raadplegen. Vermijd contact met huid en slijmvliezen. Spoel de aangedane lichaamsdelen met ruime hoeveelheden water. Roep onmiddellijk medische hulp in als reagentia zijn ingeslikt of met de ogen in aanraking zijn gekomen. Spoel bij het afvoeren van dergelijke reagentia altijd met grote hoeveelheden water na om ophoping van azide te voorkomen.

Instructies voor hanteren en opslaan

Bewaar reagentia, kalibrators en controles in de koelkast bij 2-8 °C. Niet invriezen.

Meng de reagentia (R1 en R2) door ze voorzichtig vijfmaal om te keren; voorkom de vorming van belletjes. Plaats ze vervolgens op de analyzer.

Meng de reagentia (R1 en R2) alvorens ze in een analyzer-specifieke (secundaire) reagensdrager te gieten. Meng de reagentia (R1 en R2), alvorens de analyzer-specifieke (secundaire) reagensdragers op de analyzer te plaatsen, door ze voorzichtig vijfmaal om te keren; voorkom de vorming van belletjes.

Indicaties van stabiliteit

Reagentia zijn stabiel tot de uiterste gebruiksdatum wanneer ze volgens de aanwijzingen worden opgeslagen en gehanteerd.

Afname en hanteren van monsters

Plasmamonsters (EDTA of heparine) kunnen voor de My5-FU-test worden gebruikt. Het monster tegen het einde van de infusie afnemen, bij voorkeur 2-4 uur voor het einde, maar ervoor zorgen dat de pomp tijdens de monsterneming nog oplossing bevat. Voor infusies van 46 uur, neemt u het monster minimaal 18¹⁸ uur na de start van de infusie af. De starttijd van de continue infusie en de tijd van de eigenlijke monsterneming moeten worden geregistreerd.

Neem minstens 2 ml bloed af en plaats het in een buisje met EDTA of heparine. Neem het bloedmonster door venapunctie of via een perifeer infuus. Zo wordt contaminatie door het geïnfundeerde geneesmiddel voorkomen. Het bloedmonster NIET uit de infuusleiding afnemen.

Monsterstabilisator

Onmiddellijk na bloedafname de My5-FU monsterstabilisator in de afnamebuis injecteren en voorzichtig 3 maal omkeren. Het monster niet op ijs plaatsen en niet in de koelkast bewaren wanneer de stabilisator wordt gebruikt. Het monster binnen 24 uur na afname centrifugeren. Plasma uit de bovenkant van de buis afnemen, waarbij u de cellaag moet vermijden, en het naar een afgesloten secundaire buis overbrengen. Het plasma mag geen cellen bevatten. Bewaar het plasmamonster op een temperatuur van 2-8 °C of kamertemperatuur of vries het in (op een temperatuur van ≤ -20 °C) als u het monster langer wilt bewaren. Monsters mogen bij omgevingstemperatuur worden verzonden. De begin- en eindtijd van de infusie aan het laboratorium opgeven. De bij de My5-FU monsterstabilisator geleverde bijsluiters raadplegen voor een volledige gebruiksaanwijzing van de monsterstabilisator.

Geen monsterstabilisator

Het gebruik van een monsterstabilisator wordt ten zeerste aanbevolen. Als de monsterstabilisator niet wordt gebruikt, moeten de monsters binnen twintig minuten na afname worden gecentrifugeerd om het plasma te isoleren. U kunt het monster ook onmiddellijk na de bloedafname op ijs plaatsen en het binnen een uur na de bloedafname centrifugeren.

Neem plasma uit de bovenkant van de buis af, waarbij u de cellaag moet vermijden (contaminatie van plasma met bloedcellen kan degradatie van 5-FU veroorzaken), en breng het over naar een afgesloten secundaire buis. Het monster kan een week lang op een temperatuur van 2-8 °C bewaard worden of het kan worden ingevroren (≤ -20 °C) als een langere bewaarperiode nodig is. Als het monster naar een extern testlaboratorium verzonden moet worden, vries het plasmamonster dan minimaal 16 uur vóór verzending in (≤ -20 °C) om degradatie van het monster te voorkomen. Hierna kunnen monsters op omgevingstemperatuur worden verzonden.

Procedure

Geleverd materiaal:

REF 5FU-RGT – My5-FU Assay

Verder benodigd maar niet bijgeleverd materiaal:

REF 5FU-CAL – My5-FU Calibrator Kit

REF 5FU-CON – My5-FU Control Kit

REF 5FU-STB – My5-FU My5-FU Sample Stabilizer Packs (20 kits) OF **REF** 5FU-STB-V – My5-FU Sample Stabilizer Vial

Instrumenten

Reagentia moeten mogelijk worden overgebracht naar analyzer-specifieke reagentiareservoirs.

De prestatie van toepassingen die niet zijn gevalideerd door Saladax Biomedical, Inc. wordt niet gegarandeerd en moet door de gebruiker worden gedefinieerd.

Test

Zie voor het uitvoeren van de test de instrumentspecifieke toepassingsinformatie en de gebruikershandleiding van de analyzer

Procedure voor het verdunnen van monsters

Monsters die 5-FU bevatten in een hogere concentratie dan 1800 ng/ml kunnen 1:5 worden verdund tot een bereik van hoogstens 9000 ng/ml. Raadpleeg de instrumentspecifieke bedieningshandleiding voor een automatisch verdunningsprotocol (uitsluitend met een cuvet) van 5-FU-monsters met water. Een andere optie is om monsters die buiten dit bereik vallen, handmatig 1:10 of 1:100 met gedeïoniseerd water te verdunnen, of 1:5 in de 0 ng/ml kalibrator, en in het monsterrek te plaatsen voor analyse.

Kalibratie

De My5-FU test produceert een kalibratiecurve met een bereik van 0 tot 1.800 ng/ml met gebruikmaking van de My5-FU-kalibratieset. De minimale detecteerbare concentratie van 5-FU in plasma voor de My5-FU-test is 52 ng/ml.

Valideer de kalibratie van de test door My5-FU-controles te testen.

Kalibratiefrequentie

Kalibratie wordt aanbevolen:

- Na een partijwissel van een reagens kit,
- Na het uitvoeren van het maandelijks onderhoud aan de instrumenten
- Wanneer nodig volgens kwaliteitscontroleprocedures.

Kwaliteitscontrole

De My5-FU-controlekit bevat drie controles met lage, middelhoge en hoge concentraties van 5-FU, respectievelijk.

Elk laboratorium moet zijn eigen controlebereiken en -frequentie vaststellen. Good Laboratory Practice (GLP) raadt aan om elke dag dat patiëntenmonsters worden getest en telkens wanneer kalibratie wordt uitgevoerd minstens twee

controleconcentraties te testen. Beoordeel de controledoelen en -bereiken opnieuw wanneer een nieuwe partij reagens (kit) of controle wordt gebruikt.

Resultaten en verwachte waarden

De instrumentsoftware berekent de best passende vergelijking (een niet-lineaire curve) die vervolgens wordt gebruikt om een kalibratiecurve te genereren met een concentratiebereik tussen 0 en 1.800 ng/ml 5-FU. Deze curve wordt in de analyzer opgeslagen en de geneesmiddelconcentraties in de onbekende monsters worden uit deze curve berekend met behulp van voor elk monster gegenereerde absorptiewaarden.

Beperkingen van de procedure

Zoals het geval is met alle analytische bepalingen moet de My5-FU-test worden gebruikt in combinatie met beschikbare informatie uit klinische evaluatie en andere diagnostische procedures.

De prestatiekenmerken voor de My5-FU-test zijn alleen vastgesteld voor humaan plasma dat EDTA of heparine bevat, niet voor andere lichaamsvloeistoffen.

Er is geen belangrijke verstoring van de analyse waargenomen van monsters met de volgende condities:

Interferent	Concentratie	
Reumatoïde factor	500 IU/ml	
Totaal proteïne matrixeffect	12 g/dl	120 g/l
Interferentie van icterie	95 mg/dl	1.624 µmol/l
Interferentie van lipemie	1.700 mg/dl	19 mmol/l
Hemolysaat	1.000 mg/dl	

5-FU wordt afgebroken in volbloed. Hemolyse moet worden vermeden.

Theofylline heeft, wanneer het getest wordt bij 10.000 ng/ml, 4,6% kruisreactiviteit in de My5-FU-test. Er kunnen hoge concentraties 5-FU aanwezig zijn in monsters van patiënten die theofylline innemen. Theobromine heeft, als het getest wordt op 20.000 ng/ml, een kruisreactiviteit van 2,2%. 5-FU-niveaus kunnen verhoogd zijn bij patiënten die chocolade hebben gegeten tijdens of kort voor de infusie.

Zoals bij iedere test waarbij muisantilichamen worden gebruikt, bestaat de mogelijkheid van interferentie door humane anti-muisantilichamen (HAMA) in het monster. Monsters die deze antilichamen bevatten, kunnen mogelijk foute 5-FU-resultaten opleveren, die niet overeenkomen met het klinisch profiel van de patiënt. Als u vermoedt dat dit het geval is, neem dan contact op met de technische dienst van Saladax voor assistentie.

Verwachte waarden

Er is geen precieze relatie tussen 5-FU plasmaconcentraties en antikanker effectiviteit vastgesteld. Tijdens recent klinisch onderzoek naar darmkanker is een doelbereik 5-FU AUC gebruikt van 40 tot 24 of tot 30 mg h/l.^{18-21,23,38} en AUC-niveaus van meer dan 25 mg u/l zijn geassocieerd met een hoger risico op toxiciteit in de vorm van diarree, hand-foot syndroom, mucositis, stomatitis en leukopenie.^{4,17,24-37}

Het is aangetoond dat gebruik van berekeningen van het gebied onder de curve (AUC) van 5-FU-plasma, waarbij het AUC wordt bepaald uit de concentratie van 5-FU bij steady-state (C_{ss}) vermenigvuldigd met de duur van de 5-FU infusiecyclus, nuttig is voor de bepaling van optimale individuele doses 5-FU. Het AUC kan worden berekend door de C_{ss} te vermenigvuldigen met de infusieduur (uren):

$$C_{ss} \times \text{infusieduur} = \text{AUC}$$

5-FU geneesmiddelconcentraties mogen niet de enige wijze van dosismanagement zijn. De test behoort te worden gebruikt in combinatie met beschikbare informatie uit klinische evaluaties en andere diagnostische procedures. De huidige en vroegere medische conditie van de patiënt, de complexiteit van de klinische staat, individuele verschillen in gevoeligheid voor 5-FU en toxische effecten van 5-FU, gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen en een aantal andere factoren kunnen verschillen in de optimale 5-FU-concentratie in het bloed voor elk individu tot gevolg hebben. Elke patiënt moet uitvoerige klinische evaluatie ondergaan voordat het behandelingsplan wordt aangepast en de artsen

moeten de patiënten bij de aanvang van de therapie en bij dosisaanpassingen zorgvuldig observeren. Gezien de heterogeniteit van de klinische staat van de patiënt moeten de artsen een gewenst therapeutisch bereik vaststellen gebaseerd op hun eigen ervaring en de klinische vereisten van elke patiënt. De 5-FU-concentraties voor individuele patiënten moeten worden bepaald door middel van één consistente methode om verwarrende effecten geassocieerd met kruisreactiviteit en herkenning van metaboliëten te minimaliseren.

Specifieke prestatiekenmerken

Hieronder worden kenmerkende prestatiegegevens voor de My5-FU-test, verkregen op een Beckman (vroeger Olympus) AU400, weergegeven. De in individuele laboratoria verkregen resultaten kunnen van deze gegevens afwijken.

Precisie

De precisie werd bepaald zoals beschreven in de CLSI-richtlijn EP5-A2.

Lage, middelhoge en hoge 5-FU-controles en 4 pools van patiëntenmonsters die verschillende 5-FU-concentraties bevatten, werden twintig dagen lang tweemaal per dag in duplo getest op twee locaties met gebruikmaking van 2 testpartijen. De gemiddelden werden bepaald en de intra-assay en overall standaarddeviatie (SD) en variatiecoëfficiënt (% CV) werden berekend.

Hier volgen representatieve resultaten van één testpartij op één locatie.

Soort monster	Toegewezen waarde (ng/ml)	N	Gemiddelde (ng/ml)	Intra-assay		Overall	
				SD	% CV	SD	% CV
Controles	225	80	223	5,5	2,5	11,5	5,2
	450	80	450	6,5	1,4	9,7	2,1
	900	80	910	10,4	1,1	14,7	1,6
Humaan plasma	240	80	238	11,6	4,9	13,2	5,5
	470	80	475	8,5	1,8	12,1	2,6
	700	80	705	13,2	1,9	15,1	2,1
	1.300	80	1.341	18,6	1,4	27,0	2,0

Ondergrens voor kwantificering (LoQ)

Dit wordt gedefinieerd als de laagste geneesmiddelconcentratie die met aanvaardbare nauwkeurigheid en precisie kan worden gemeten. Dit wordt beschouwd als de gemeten geneesmiddelconcentratie waarbij de variatiecoëfficiënt van de test niet groter dan 15% is, en de recuperatie 90 tot 110% is. Om de LoQ te bepalen, werd een bekende hoeveelheid 5-FU aan 3 negatieve plasmamonsters toegevoegd en werd de hoeveelheid geneesmiddel door middel van de test gekwantificeerd met behulp van twee partijen reagentia over vijf series (n = 5/serie). Er werd vastgesteld dat de LLoQ 85 ng/ml was.

Detectiegrens (LoD)

Dit wordt gedefinieerd als de laagste geneesmiddelconcentratie die met een confidentieniveau van 95% kan worden gemeten. Om de LoD te bepalen, werd een bekende hoeveelheid 5-FU aan 3 negatieve plasmamonsters toegevoegd en werd de hoeveelheid geneesmiddel door middel van de test met behulp van twee partijen reagentia gekwantificeerd over vijf series (n = 5/serie). Er werd vastgesteld dat de detectiegrens 52 ng/ml was.

Specificiteit

Metaboliëten van 5-FU en structureel verwante verbindingen

Tenzij anders is aangegeven, werd 10.000 ng/ml van elk van de volgende metaboliëten van 5-FU of structureel verwante verbindingen aan plasma zonder 5-FU toegevoegd en getest met de My5-FU-test. Het percentage kruisreactiviteit in de test voor elke verbinding wordt hieronder aangegeven.

Verbinding	% kruisreactiviteit
Dihydro-5-fluorouracil	<0,1
Dihydrouracil*	0,4
Eniluracil	0,9
Uracil	11,1
Thymidine	<0,1
5-fluorouridine	<0,1
Uridine	<0,1
Pseudo-uridine*	<0,01
Tegafur	<0,1
Capecitabine*	<0,01
5'-deoxy-5-fluorouridine	<0,1
5'-deoxy-5-fluorocytidine	<0,1

*concentratie van 100.000 ng/ml getest

Vaak gelijktijdig toegediende geneesmiddelen

Tenzij anders aangegeven, werd 100.000 ng/ml van elke verbinding toegevoegd aan plasma zonder 5-FU of plasma met 1.000 ng/ml 5-FU. Met uitzondering van theofylline, met 4,6% kruisreactiviteit in de test, en theobromine met 2,2% kruisreactiviteit, vertoonden alle verbindingen $\leq 1\%$ kruisreactiviteit in de test.

Paracetamol	Irinotecan*	Prednison
N-acetylprocaïnamide	Kanamycine A	Procaïnamide
Allopurinol	Kanamycine B	Prochlorperazine
Amikacine	Leucovorine*	Quinidinesulfaat
Ampicilline	Lidocaïne	Rifampicine
Azathioprine	Methotrexaat	Salicylzuur
Caffeïne	Methylprednisolon	Spectinomycine
Carbamazepine	Morfinesulfaat*	Streptomycinesulfaat
Ceftriaxon	Oxaliplatinume*	Theobromine**
Cefalosporine	Paraxanthine**	Theofylline*
Erythromycine	Penicilline G	Tobramycine
Gemcitabine	Fenobarbital	Valproïnezuur
Gentamycine	Fenytoïne	Vancomycine
Hydrocortisol	Prednisolon	Xanthine

*concentratie van 10.000 ng/ml getest

**concentratie van 20.000 ng/ml getest

Recuperatie

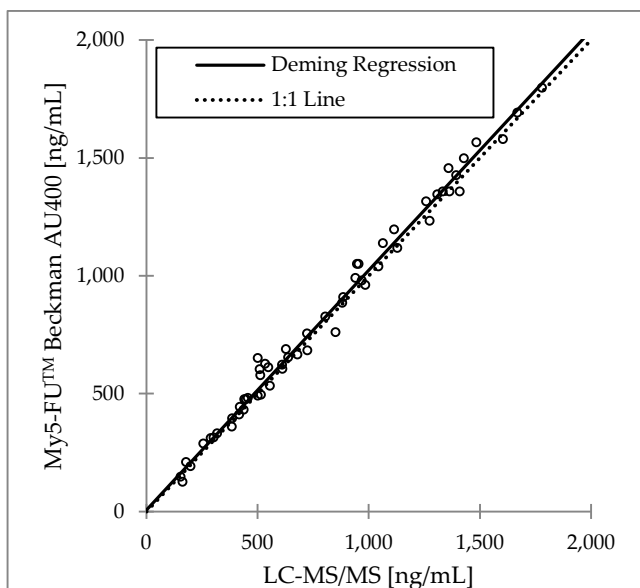
Om de recuperatie te beoordelen, werd 5-FU toegevoegd aan normale plasmamonsters zonder 5-FU en aan patiëntenmonsters die een bekende concentratie van 5-FU bevatten. Het percentage recuperatie werd bepaald door de waargenomen concentratie van elk monster te delen door de verwachte concentratie toegevoegde 5-FU plus oorspronkelijk in het monster aanwezige 5-FU. De recuperatie varieerde tussen 96% en 108%.

Lineariteit door monsterverdunning

Om de lineariteit te beoordelen, werden 11 monsters met 5-FU-concentraties die het bereik van de test besloegen, bereid door het verdunningsschema in de goedgekeurde CLSI-richtlijn EP6-A vol. 23 nr. 16 toe te passen en getest (n = 10) met 2 testpartijen. Lineariteit bij specifieke verdunningen werd als acceptabel beschouwd als het percentage afwijking binnen $\pm 10\%$ van de verwachte waarde was voor concentraties ≥ 150 ng/ml of $\pm 15\%$ voor concentraties < 150 ng/ml. De test werd lineair bevonden binnen het rapporteerbare bereik van de test.

Vergelijking van methoden

Een vergelijking tussen de Saladax My5-FU-test en LC-MS/MS werd uitgevoerd met 57 monsters humaan plasma verkregen van patiënten die therapie met 5-FU ontvingen. Het bereik van de 5-FU-concentratie volgens de My5-FU-test was 122-1.801 ng/ml met een gemiddelde van 816 ng/ml. Het 5-FU-concentratiebereik voor de gevalideerde LC-MS/MS referentiemethode was 141-1.810 ng/ml met een gemiddelde van 796 ng/ml. De resultaten van de Deming regressieanalyse zijn hieronder weergegeven.



Helling = 1.017
y-intercept = 6.78
Correlatiecoëfficiënt (R) = 0.9925

Referenties bijsluiter:

1. Teva Parenteral Medicines, Inc. Aduracil. Volledige voorschrijvingsinformatie. 2015
2. Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, et al. Head and neck cancers, versie 1.2015. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13:847-55.
3. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med. 2005;352:476-487.
4. Gamelin E, Boisdron-Celle M. Dose monitoring of 5-fluorouracil in patients with colorectal or head and neck cancer – status of the art. Crit Rev Oncol Hematol. 1999;30:71-79.
5. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Delva R, et al. Long-term weekly treatment of colorectal metastatic cancer with fluorouracil and leucovorin: results of a multicentric prospective trial of fluorouracil dosage optimization by pharmacokinetic monitoring in 152 patients. J Clin Oncol. 1998;16(4):1470-8.
6. Santini J, Milano G, Thyss A, et al. 5-FU therapeutic monitoring with dose adjustment leads to an improved therapeutic index in head and neck cancer. Br J Cancer. 1989;59(2):287-90.
7. Milano G, Etienne MC, Renee N, Thyss A, Schneider M, Ramaioli A, Demard F. et al. Relationship between fluorouracil systemic exposure and tumor response and patient survival. J Clin Oncol. 1994;12(6):1291-5.
8. Fety R, Etienne MC, Renee N, et al. Clinical impact of pharmacokinetically-guided dose adaptation of 5-fluorouracil: results from a multicentric randomized trial in patients with locally advanced head and neck carcinomas. Clin Cancer Res. 1998;4:2039-2045.
9. Levy E, Piedbois P, Buysse M, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: Effect of administration schedule and prognostic factors. J Clin Oncol. 1998;16:3537-3541.
10. Milano G, McLeod HL. Can dihydropyrimidine dehydrogenase impact 5-fluorouracil-based treatment? Eur J Cancer. 2000;36:37-42.
11. Jansman FG, Sleijfer DT, Coenen JL, De Graaf JC, Brouwers JR. Risk factors determining chemotherapeutic toxicity in patients with advanced colorectal cancer. Drug Saf. 2000;23:255-78.
12. Diasio RB. Sorivudine and 5-fluorouracil; a clinically significant drug-drug interaction due to inhibition of dihydropyrimidine dehydrogenase. Br J Clin Pharmacol. 1998;46:1-4.
13. Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. Adv Enzyme Regul. 2001;41:151-7.
14. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Deficiency, a Pharmacogenetic Syndrome Associated with Potentially Life-Threatening Toxicity Following 5-Fluorouracil Administration. Clin Colorectal Cancer. 2004;4:181-189.

15. Milano G, Etienne M-C. Individualizing Therapy with 5-Fluorouracil Related to Dihydropyrimidine Dehydrogenase: Theory and Limits. *Ther Drug Monit.* 1996;18:335-340.
16. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Poirier AL, Morel A, Gamelin E. Individual fluorouracil dose adjustment in folfox based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional body-area-surface dosing: A phase II, proof-of-concept study. *Clin Colorectal Cancer.* 2012;11:263-267.
17. Gamelin E, Jacob J, Merrouche Y, et al. Individual 5-fluorouracil dose adjustment based on pharmacokinetic follow-up compared with conventional dosage: results of a multicenter phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:2099-2105.
18. Kaldate RR, Haregewoin A, Grier CE, Hamilton SA, McLeod HL. Modeling the 5-fluorouracil area under the curve versus dose relationship to develop a pharmacokinetic dosing algorithm for colorectal cancer patients receiving FOLFOX6. *Oncologist.* 2012;17:296-302.
19. Kline CL, Schiccitano A, Zhu J, et al. Personalized dosing via pharmacokinetic monitoring of 5-fluorouracil might reduce toxicity in early- or late-stage colorectal cancer patients treated with infusional 5-fluorouracil-based chemotherapy regimens. *Clin Colorectal Cancer* 2014;13:119-126.
20. Patel JN, O'Neil BH, Deal AM, et al. A community-based multicenter trial of pharmacokinetically guided 5-fluorouracil dosing for personalized colorectal cancer therapy. *Oncologist.* 2014;19:959-965.
21. Braith FS, Salamone SJ, Li Y, et al. Pharmacokinetic (PK)-guided optimization of 5-fluorouracil (5FU) exposure in colorectal cancer (CRC) patients: U.S.-based clinical practices experience. *J Clin Oncol.* 2014;32:(suppl: abstr 3574).
22. Wilhelm M, Mueller L, Miller MC, et al. Prospective, multi-center study of 5-fluorouracil therapeutic drug management in metastatic colorectal cancer treated in routine clinical practice. *Clinical Colorectal Cancer.* 2016;15:381-388.
23. Saam J, Critchfield GC, Hamilton SA, Roa BB, Wenstrup RJ, Kaldate RR. Body surface area-based dosing of 5-fluorouracil results in extensive interindividual variability in 5-fluorouracil exposure in colorectal cancer patients on FOLFOX regimens. *Clin Colorectal Cancer.* 2011;10:203-206.
24. Hillcoat BL, McCulloch PB, Figueredo AT, et al. Clinical response and plasma levels of 5-fluorouracil in patients with colonic cancer treated by drug infusion. *Br J Cancer.* 1978;38:719-724.
25. Seitz JF, Cano JP, Rigault JP, et al. Chimiothérapie des cancers digestifs étendus par le 5-Fluorouracile: relations entre la réponse clinique et la clairance plasmatique du médicament. *Gastroentérol Clin Biol.* 1983;7:374-380.
26. Thyss A, Milano G, Renée N, et al. Clinical pharmacokinetic study of 5-FU in continuous 5-day infusions for head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986;16:64-66.
27. Milano G, Roman P, Khater P, et al. Dose versus pharmacokinetics for predicting tolerance to 5-day continuous infusion of 5-FU. *Int J Cancer.* 1988; 41:537-541.
28. Yoshida T, Araki E, Ligo M, et al. Clinical significance of monitoring serum levels of 5-fluorouracil by continuous infusion in patients with advanced colonic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990;26:352-354.
29. Trump DL, Egorin MJ, Forrest A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of fluorouracil during 72 hour continuous infusion with and without dipyridamole. *J Clin Oncol.* 1991;9:2027-2035.
30. Fety R, Rolland F, Barberi-Heyob M, et al. Clinical randomized study of 5-FU monitoring versus standard dose in patients with head and neck cancer: preliminary results. *Anticancer Res.* 1994;14:2347-2352.
31. Gamelin EC, Danquechin-Dorval EM, Dumesnil YF, et al. Relationship between 5-fluorouracil dose intensity and therapeutic response in patients with advanced colorectal cancer receiving infusional therapy containing 5-FU. *Cancer.* 1996;77:441-451.
32. Vokes EE, Mick R, Kies MS, et al. Pharmacodynamics of fluorouracil-based induction chemotherapy in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14:1663-1671.
33. Ychou M, Duffour J, Kramar A, et al. Individual 5-FU dose adaptation in metastatic colorectal cancer: results of a phase II study using a bimonthly pharmacokinetically intensified LV5FU2 regimen. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2003;52(4):282-290.
34. Bertino J, Fleisher M, Beumer JH, et al. Highlights from: 5-fluorouracil drug management pharmacokinetics and pharmacogenomics workshop; Orlando, Florida; Januari 2007. *Clin Colorectal Cancer.* 2007;6:407-422.
35. Capitain O, Asevoaia A, Boisdron-Celle M, Soulié P, Morel A, Gamelin E. Influence of pharmacogenetic polymorphisms on 5-fluorouracil and irinotecan efficacy and tolerance in patients treated for advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointest Cancers Symp.* [Abstract 429] 2008.
36. Gamelin E, Boisdron-Celle M, Guerin-Meyer V, Poirier A, Berger V, Morel A. 5-FU dose monitoring and prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity in FOLFOX 4 regimen. Resultaten van een fase II onderzoek. *Proc Am Soc Clin Oncol Gastrointest Cancers Symp.* [Abstract 431] 2008.
37. Capitain O, Boisdron-Celle M, Poirier A-L, Abadie-Lacourtoisie S, Morel A, Gamelin E. The influence of fluorouracil outcome parameters on tolerance and efficacy in patients with advanced colorectal cancer. *Pharmacogenomics J.* 2008;8:256-267. Lee JJ, Beumer JH, Chu E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer chemother and pharmacol.* 2016;78:447-64.
38. Escoriaza J, Aldaz A, Calvo E, Giraldez J. Simple and sensitive determination of 5-fluorouracil in plasma by high-performance liquid chromatography. Application to clinical pharmacokinetic studies. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1999;736:97-102.
39. Beumer JH, Chu E, Allegra C, et al. Therapeutic Drug Monitoring in Oncology: International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Recommendations for 5-Fluorouracil Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(3):598-613.
40. Di Paolo A, Danesi R, Ciofi L, et al. Improved analysis of 5-Fluorouracil and 5,6-dihydro-5-Fluorouracil by HPLC with diode array detection for determination of cellular dihydropyrimidine dehydrogenase activity and pharmacokinetic profiling. *Ther Drug Monit.* 2005;27:362-8.
41. Remaud G, Boisdron-Celle M, Hameline C, Morel A, Gamelin E. An accurate dihydrouracil/uracil determination using improved high performance liquid chromatography method for preventing fluoropyrimidines-related toxicity in clinical practice. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2005;823:98-107.
42. Kosovec JE, Egorin MJ, Gjurich S, Beumer JH. Quantitation of 5-fluorouracil (5-FU) in human plasma by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2008;22:224-230.
43. McNally AJ, Goc-Szkatnicka K, Li Z, Pilcher I, Polakowski S, Salamone SJ. An OnLine Immunoassay for LSD: Comparison with GC-MS and the Abuscreen RIA. *J Anal Toxicol.* 1996;20:404-408.
44. Li Z, Goc-Szkatnicka K, McNally AJ, et al. Synthesis of New d-Propoxyphene Derivatives and the Development of a Microparticle-Based Immunoassay for the Detection of Propoxyphene and Norpropoxyphene. *Bioconj Chem.* 1997; 8:896-905.