

# My5-FU

## 5-Fluorouracil (My5-FU™) Assay

**Asiakaspalvelu:**




Puhelin: +1 (610) 419-6731

Faksi: +1 (484) 547-0590

Sähköposti: Techsupport@saladax.com

MyCareTests.com

**Käytettyjen symbolien selitys**

<b>IVD</b>	<i>in vitro</i> - diagnostiikkalaite		Tutustu käyttöohjeisiin
<b>REF</b>	Luettelonumero		Viimeinen käyttöpäivä
<b>LOT</b>	Eräkoodi		Lämpötilarajoitus
	Valmistaja	 (N) x	Kääntele reagensseja (R1 ja R2) varovasti N kertaa ennen käyttöä.
<b>R1</b>	Reagenssi 1	<b>R2</b>	Reagenssi 2
<b>CH REP</b>	Valtuutettu edustaja Sveitsissä		
<b>EC REP</b>	Valtuutettu edustaja Euroopan yhteisössä		


 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

**Käyttötarkoitus**

Saladax 5-Fluorouracil (My5-FU) Assay on *in vitro* -diagnostinen lääkinnällinen laite, joka on tarkoitettu 5-FU:n kvantitatiiviseen määrittämiseen ihmisen plasmasta automatisoiduilla kliinisen kemian analysaattoreilla 5-FU-hoidon apuna.

**Testin yhteenveto ja selitys**

5-FU (muun muassa Aducril) on kemoterapia-aine, jota käytetään useiden kiinteiden syöpäkasvainten hoidossa, erityisesti kolorektaali-, maha-, rinta-, haima- sekä pään ja kaulan syövä. 1-2 Sen jälkeen kun se kehitettiin vuonna 1957, se on ollut kolorektaalisyövän hoidon kulmakivi. 3 5-FU:n aineenvaihduntareittejä on tutkittu laajasti. Useissa tutkimuksissa on raportoitu suurta yksilöiden välistä vaihtelua 5-FU-aineenvaihdunnassa. Veren 5-FU-pitoisuudet voivat vaihdella yli 10-kertaisesti, vaikka annettaisiin yhtä suuri annos kehon pinta-alan (BSA) perusteella. 4-8

5-FU annetaan yleensä infuusiona tai suun kautta aihiolääkkeenä. Sen puoliintumisaika plasmassa on noin kymmenestä viiteentoista minuuttia, ja jatkuvassa infuusiossa se saavuttaa vakaan tilan pitoisuudet kahdessa tunnissa. Vakavia

haittavaikutuksia on havaittu tavanomaisen 5-FU-hoidon aikana, mukaan lukien neurologinen ja hematologinen toksisuus ja toksisuus ruoansulatuskanavalle ja limakalvoille.<sup>9</sup> Tutkimuksissa on todettu, että yli 30 %:lla hoidetuista potilaista ilmenee annosta rajoittavaa toksisuutta. Tuoreissa tutkimuksissa on raportoitu myös vaikeasta toksisuudesta (aste 3/4) ja kuolemista 5-FU-hoidon jälkeen. Tutkimuksissa on todettu viitteitä siitä, että vain 40–50 %:lla vaikeaa toksisuutta kokeneista potilaista esiintyy osittaista tai vaikea-asteista dihydropyrimidiinidehydrogenaasi (DPD) -entsyymin puutosta, joten myös muut tekijät kuin geneettinen DPD-puutos voivat vaikuttaa 5-FU-tasoihin.<sup>10–15</sup>

Kliinisissä tutkimuksissa on säännönmukaisesti raportoitu, ettei suurin osa potilaista ole tavoitellulla hoitoalueella, kun annostelu perustuu BSA:han; itse asiassa suurin osa heistä saa liian pienen annoksen.<sup>16–23</sup> Kliinisten tietojen mukaan farmakokineettisesti (PK) ohjattu veren 5-FU-pitoisuuksiin perustuva annoksen säätäminen voi vähentää toksisuutta, parantaa kokonaisvastetta ja suurentaa elossaololukua.<sup>4–8,16,17,19,20,22,24–38</sup>

Muiden kliinisten tietojen ohella 5-FU-tasojen seuranta tarjoaa lääkäreille tehokkaan työkalun annoksen hallintaan optimaalisen terapeuttisen vaikutuksen saavuttamiseksi, Samalla vältetään hoidon kannalta liian pienet tai toksiset lääkeainepitoisuudet.<sup>4–8,16,17,19,20,22,24–39</sup> Vähentyneen toksisuuden ansiosta potilaat voivat osallistua hoitoon pidempään. Nykyään potilaiden 5-FU:n farmakokineettinen arviointi voidaan tehdä vain fysikaalisilla analyysimenetelmillä, kuten korkeapainestekromatografialla (HPLC)<sup>40–42</sup> tai nestekromatografia-tandemmassaspektroskopiolla (LC-MS/MS).<sup>34,42</sup> Nämä fysikaaliset tekniikat ovat aikaa vieviä, kalliita, edellyttävät näytteen valmistelua ja kokopäiväisiä teknikoita, mikä haittaa farmakokineetiikkaohjatun annoksenhallintamenetelmän laajaa käyttöönottoa.

Homogeeninen immuunianalyysi 5-FU-pitoisuuksien määrittämiseksi tarjoaa sen sijaan nopeita laadukkaita tuloksia, jotka korreloivat fysikaalisten menetelmien kanssa ja hyödyntävät tavallisia kliinisiä analysointimenetelmiä. Ne ovat verrattavissa muihin terapeuttisen lääkeaineseurannan määrittämiin, joita on käytetty yleisesti yli kolmen vuosikymmenen ajan. My5-FU Assay on kätevä, kustannustehokas ja oikea-aikainen työkalu, joka auttaa onkologeja 5-FU-annoksen hallinnassa.

## Menettelyn periaatteet

My5-FU Assay (USA-patentti nro 7,205,116) on homogeeninen kahden reagenssin nanopartikkeliagglutinaatioimmuunianalyysi, jota käytetään 5-FU:n tunnistamiseen ihmisen plasmassa. Se perustuu sironneen valon tai absorbanssin muutosten mittaukseen. Nämä muutokset johtuvat nanopartikkelien aggregaatiosta. Aggregaatiota mitataan aallonpituuksilla 400–650 nm automatisoiduilla kliinisen kemian tai immunoanalyysin analysointilaitteilla. Multivalentit lääkekonjugaatit sitoutuvat 5-FU:n selektiivisiin vasta-aineisiin, jotka on kovalenttisesti sitoutuneet nanopartikkelien pinnalle. Vapaan 5-FU:n puuttuessa reaktio muodostaa suuria aggregaatteja, jolloin liuos saa siihen osuvan valon siroamaan ja kasvattaa liuoksen havaittua absorbanssia. Kun 5-FU:ta sisältävä näyte lisätään, agglutinaatioreaktio estyy osittain. Näytteessä olevaan lääkeaineeseen sitoutunut vasta-aine ei voi enää edistää nanopartikkelien aggregaatiota, jolloin pintaan osuvan valon sironta ja liuoksen havaittu absorbanssi ovat vähäisempiä. Näin saadaan 5-FU-pitoisuuden klassinen inhibitiokäyrä, jossa suurin absorbanssi esiintyy pienillä lääkeainepitoisuuksilla ja pienin absorbanssi suurilla lääkeainepitoisuuksilla. Sironneen valon tai absorbanssin muutosten seuranta lääkeainepitoisuuksien funktiona tuottaa pitoisuudesta riippuvan käyrän.<sup>43–44</sup>

## Reagenssit

My5-FU Assay <b>REF</b> 5FU-RGT	Määrä x tilavuus
Reagenssi 1 <b>R1</b> Reaktiopuskuri, joka sisältää lääkekonjugaattia, proteiinia ja puskurin	1 x 10,0 ml
Reagenssi 2 <b>R2</b> Nanopartikkelireagenssi, joka sisältää monoklonaalisen vasta-aineen sidottuna nanopartikkeleihin puskuroidussa liuoksessa	1 x 10,0 ml

## ***Varotoimet ja varoitukset***

Vain in vitro -diagnostiikkakäyttöön.

Normaaleja kaikkien laboratorioreagenssien käsittelyssä vaadittava varotoimia tulee noudattaa.

Noudata reagenssin käsittelyohjeita. Reagenssien väärä sekoittaminen voi vaikuttaa analyysin toimintaan.

Ihmisperäiset materiaalit on testattu HIV1:n ja HIV2:n, hepatiitti B:n ja hepatiitti C:n varalta FDA:n hyväksymillä menetelmillä, ja tulokset olivat negatiivisia. Mikään testimenetelmä ei kuitenkaan voi sulkea pois infektoriskiä ehdottomalla varmuudella, joten materiaalia on käsiteltävä yhtä huolellisesti kuin potilasnäytettä. Altistumistapauksessa on noudatettava vastuullisten terveystervanomaisten ohjeita.

Kaikki My5-FU Assayn komponentit sisältävät alle 0,1 % natriumatsidia. Tarkka luettelo löytyy tämän pakkausselosteen reagenssiosioista. Kontaktia ihon ja limakalvojen kanssa on välttävää. Altistuneet alueet on huuhdeltava runsaalla vedellä. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos reagensseja niellään tai ne tulevat kontaktiin silmien kanssa. Kun tällaisia reagensseja hävitetään, huuhtelee aina runsaalla vedellä atsidin kertymisen estämiseksi.

## ***Käsittely- ja säilytysohjeet***

Reagensseja, kalibraattoreita ja kontrolleja tulee säilyttää jäädytettynä 2–8 °C:n lämpötilaan. Ei saa jäädyttää.

Sekoita reagenssit (R1 ja R2) varovasti kääntelemällä viisi kertaa, välttämällä kuplien muodostumista, ja aseta ne sitten analysaattoriin.

Sekoita reagenssit (R1 ja R2) ennen niiden kaatamista analysaattorikohtaiseen (sekundääriseen) reagenssiastiaan. Ennen analysaattorikohtaisten (sekundääristen) reagenssiastioiden asettamista analysaattoriin sekoita reagenssit (R1 ja R2) varovasti kääntelemällä viisi kertaa, välttämällä kuplien muodostumista.

## ***Vakauden merkit***

Ohjeiden mukaan säilytetyt ja käsitellyt reagentit ovat vakaita viimeiseen käyttöpäivään saakka.

## ***Näytteenotto ja käsittely***

Plasmanäytteitä (EDTA tai hepariini) voidaan käyttää My5-FU Assayn kanssa. Ota näyte infuusion loppupuolella, mieluiten 2–4 tuntia ennen loppua. Varmista kuitenkin, että pumpussa on edelleen liuosta näytteenottohetkellä. 46 tunnin infuusioiden kohdalla ota näyte vähintään 18<sup>18</sup> tuntia infuusion aloittamisen jälkeen. Jatkuvan infuusion aloitusajaksi ja todellinen näytteenottoaika on kirjattava muistiin.

Ota vähintään 2 ml verta EDTA- tai hepariiniputkeen. Ota verinäyte laskimopunktiolla tai perifeerisellä laskimoyhteydellä. Näin vältät infusoitavan lääkkeen kontaminaation. ÄLÄ ota verinäytettä infuusion laskimoyhteydestä.

## ***Näytteen stabilointiaine***

Injektio näyteputkeen My5-FU sample stabilizer välittömästi näytteenoton jälkeen ja käännä putki varovasti ympäri 3 kertaa. Älä aseta näytettä jälle äläkä jäädytä sitä, kun käytät stabilointiainetta. Sentrifugoi näyte 24 tunnin kuluessa näytteenotosta. Erotta plasma putken yläosasta välttämällä solukerrosta ja siirrä se korkilliseen sekundääriseen putkeen. Plasmassa ei saa olla soluja. Säilytä plasmanäytettä 2–8 °C:n lämpötilassa tai huoneenlämmössä enintään viikon ajan tai pakasta ( $\leq -20$  °C), jos näytettä säilytetään pidempään. Näytteet voidaan kuljettaa huoneenlämmössä. Ilmoita laboratoriolle infuusion aloitus- ja lopetusajat. Näytteen stabilointiaineen täydelliset käyttöohjeet löydät My5-FU sample stabilizer pakkausselosteesta.

## ***Ei näytteen stabilointiainetta***

Näytteen stabilointiaineen käyttöä suositellaan vahvasti. Jos näytteen stabilointiainetta ei käytetä, näytteet on sentrifugoitava kahdenkymmenen minuutin kuluessa näytteenotosta plasman erottelemiseksi. Vaihtoehtoisesti voit asettaa näytteen jälle välittömästi näytteenoton jälkeen ja sentrifugoida tunnin kuluessa näytteenotosta. Erotta plasma putken yläosasta välttämällä solukerrosta (plasman kontaminoituminen verisolulla voi heikentää 5-FU:n laatua) ja siirrä se korkilliseen sekundääriseen putkeen. Säilytä näytettä 2–8 °C:n lämpötilassa enintään viikon ajan tai pakasta ( $\leq -20$  °C), jos sitä säilytetään pidempään. Jos näyte lähetetään laitoksen ulkopuoliseen testauslaboratorioon, pakasta ( $\leq -20$  °C)

plasmanäyte vähintään 16 tunniksi ennen lähettämistä. Tämä vähentää näytteen laadun heikkenemistä. Näytteet voidaan sitten kuljettaa laboratorioon huoneenlämmössä.

## Menettely

### *Toimitettavat materiaalit:*

**REF** 5FU-RGT – My5-FU Assay

### *Muut tarvittavat materiaalit, joita ei ole toimitettu:*

**REF** 5FU-CAL – My5-FU Calibrator Kit

**REF** 5FU-CON – My5-FU Control Kit

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

### *Instrumentit*

Reagentit pitää ehkä siirtää analysaattorikohtaisiin reagenssiastioihin.

Saladax Biomedical Inc:n validoimattomien sovellusten tuloksia ei taata ja ne on määriteltävä käyttäjän toimesta.

### *Analyysi*

Katso ohjeita analyysin ajamiseen instrumenttikohtaisesta sovelluslehtisestä ja asianomaisen analysaattorin käyttöoppaasta.

### *Näytteen laimentaminen*

5-FU:ta yli 1 800 ng/ml:n pitoisuuksina sisältävät näytteet voidaan laimentaa suhteessa 1:5, jolloin ylärajaksi saadaan 9 000 ng/ml. Katso vedellä tehtävä 5-FU-näytteiden automaattinen laimennusprotokolla (vain kyvetillä) laitteen käyttöoppaasta. Vaihtoehtoisesti alueen ulkopuolelle jäävät näytteet voidaan laimentaa manuaalisesti suhteessa 1:10 tai 1:100 deionisoidulla vedellä tai suhteessa 1:5 0 ng/ml:n kalibraattorilla ja asettaa näytetelineeseen analysoitaviksi.

### *Kalibrointi*

My5-FU Assay tuottaa kalibrointikäyrän 0–1 800 ng/ml:n alueelle My5-FU Calibrator Kit. My5-FU Assay pienin havaittava 5-FU-pitoisuus plasmassa on 52 ng/ml.

Validoi analyysin kalibrointi testaamalla My5-FU Controls.

### *Kalibrointitiheys*

Kalibrointi on suositeltavaa:

- reagenssisarjan erän vaihdon jälkeen
- kuukausittaisen instrumentin huollon jälkeen
- tarpeen mukaan laadunvalvontatoimenpiteiden jälkeen.

### *Laadunvalvonta*

My5-FU Control Kit sisältää kolme kontrollitasoa alhaisilla, keskisuurilla ja korkeilla 5-FU-pitoisuuksilla.

Jokaisen laboratorion on määritettävä omat kontrollialueensa ja tiheydensä. Hyvä laboratorionkäytäntö edellyttää testaamaan ainakin kaksi laadunvalvonnan pitoisuutta joka päivä, kun potilasnäytteitä analysoidaan, ja joka kerta, kun kalibrointi suoritetaan. Arvioi kontrollien tavoitearvot ja vaihteluvälit uudelleen reagenssin (sarjan) tai kontrollierän vaihtuessa.

## Tulokset ja odotetut arvot

Laiteohjelmisto laskee parhaiten sopivan epälineaarisen käyräyhtälön, jota käytetään 5-FU-pitoisuuden alueen 0–1 800 ng/ml kalibroitukäyrän muodostamiseen. Käyrä tallennetaan analysaattoriin, ja tuntemattomien näytteiden lääkeainepitoisuudet lasketaan käyrästä kunkin näytteen absorbanssiarvoilla.

### Menettelyn rajoitukset

Kuten kaikkia analyttimäärityksiä, My5-FU Assay on käytettävä yhdessä kliinisestä arvioinnista ja muista diagnostisista toimenpiteistä saatavien tietojen kanssa.

My5-FU Assay suorituskykyominaisuuksia ei ole määritetty muille ruumiinnesteille kuin ihmisen plasmalle, joka sisältää EDTA:ta tai hepariinia.

Seuraavissa olosuhteissa otetuissa näytteissä ei ole havaittu merkittäviä häiriöitä:

Interferentti	Taso	
Reumatekijä	500 IU/ml	
Kokonaisproteiinin matriisivaikutus	12 g/dl	120 g/l
Ikteen häiriö	95 mg/dl	1 624 µmol/l
Lipeeminen häiriö	1 700 mg/dl	19 mmol/l
Hemolysaatti	1 000 mg/dl	

5-FU ei ole vakaa kokoveressä. Hemolyyysiä on vältettävä.

Pitoisuudella 10 000 ng/ml testattuna teofylliinin ristireaktiivisuus on 4,6 % My5-FU Assayssä. Kohonneita 5-FU-tasoja voidaan havaita teofylliiniä käyttävien potilaiden näytteissä. Pitoisuudella 20 000 ng/ml testattuna teobromiinin ristireaktiivisuus on 2,2 %. 5-FU-tasot voivat olla korkeita sellaisten potilaiden näytteissä, jotka ovat syöneet suklaata infuusion aikana tai vähän ennen sitä.

Kuten kaikissa hiiren vasta-aineita käyttävissä analyyseissä, on mahdollista että ihmisen anti-hiiri-vasta-aineet (HAMA) häiritsevät näytettä. Tällaisia vasta-aineita sisältävät näytteet voivat mahdollisesti tuottaa virheellisiä 5-FU-tuloksia, jotka eivät ole yhdenmukaisia potilaan kliinisen profiilin kanssa. Jos epäilet, että näin on tapahtunut, pyydä apua Saladax in tekniseltä palvelulta.

### Odotetut arvot

Plasman 5-FU-pitoisuuksien ja antineoplastisen vaikutuksen välillä ei ole todettu selvää yhteyttä. Kolorektaalisyövän viimeaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa on käytetty 5-FU:n AUC-tavoitealueita 20–24 tai 20–30 mg·h/l.<sup>18–21,23,38</sup> Yli 25 mg h/l:n AUC-tasot on yhdistetty suurentuneeseen toksisuusriskiin, joka ilmenee ripulina, käsi-jalka-oireyhtymänä, mukosiittina, stomatiittina ja leukopeniana.<sup>4,17,24–37</sup>

5-FU:n plasman käyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) laskennan, jossa AUC määritetään 5-FU-pitoisuudesta vakaassa tilassa (Css) kerrottuna 5-FU-infuusiojakson kestolla, on osoitettu olevan hyödyllistä 5-FU:n optimaalisten yksilöllisten annosten määrittämisessä. AUC voidaan laskea kertomalla Css infuusioajalla (tunneissa):

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

5-FU-lääkepitoisuudet eivät saa olla ainoa terapeuttinen lääkehoidon hallintakeino. Analyysiä on käytettävä yhdessä kliinisistä arvioinneista ja muista diagnostisista toimenpiteistä saatujen tietojen kanssa. Potilaan nykyinen ja aiempi terveydentila, kliinisen tilan monimutkaisuus, yksilölliset erot 5-FU-herkkyydessä ja herkkyydessä 5-FU:n toksisille vaikutuksille, muiden lääkkeiden samanaikainen anto sekä monet muut tekijät voivat johtaa erilaisiin yksilöiden välisiin 5-FU:n optimaalisiin pitoisuuksiin veressä. Jokaiselle potilaalle on tehtävä kattava kliininen arviointi ennen hoitosuunnitelman muuttamista, ja lääkärien on seurattava potilaita tarkasti, kun hoito aloitetaan ja annostusta säädetään. Potilaan kliinisen tilan heterogeenisuuden vuoksi lääkärien on määritettävä toivottu terapeuttisen hoidon vaihteluväli oman kokemuksensa ja kunkin potilaan kliinisten tarpeiden perusteella. Yksittäisten potilaiden 5-FU-

pitoisuudet on määritettävä yhdellä johdonmukaisella menetelmällä. Näin minimoidaan ristireaktioihin ja metaboliittien tunnistamiseen liittyvät sekoittavat tekijät.

### Erityiset tulosominaisuudet

Tyypilliset tulostiedot Beckman (aiemmin Olympus) AU400:lla suoritettussa My5-FU Assayssä on esitetty alla. Yksittäisissä laboratorioissa saadut tulokset voivat poiketa näistä tiedoista.

### Tarkkuus

Tarkkuus on määritetty CLSI-ohjeistuksen EP5-A2 mukaan.

Alhaisia, keskitason ja korkeita 5-FU-kontrolleja ja 4 eri määrän 5-FU:ta sisältävää potilasnäytevarantoa analysoitiin kahtena kappaleena kahdesti vuorokaudessa kahdenkymmenen vuorokauden ajan kahdessa toimipaikassa 2 määrityserällä. Keskiarvot määritettiin ja laskettiin ajon sisäinen kokonais-SD ja %-CV:t.

Alla ovat edustavat tulokset yhdestä määrityserästä yhdessä toimipaikassa.

Näytetyyppi	Määritetty arvo (ng/ml)	N	Keskiarvo (ng/ml)	Ajon sisäinen		Yhteensä	
				SD	%-CV	SD	%-CV
Kontrollit	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
Ihmisen 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

### Kvantifikaation alaraja (LoQ)

Alin lääkeainepitoisuus, joka voidaan mitata hyväksyttävällä tarkkuudella. Tämä on mitattu lääkeainepitoisuus, jossa määrittämisen variaatiokerroin on enintään 15 % ja palautuminen on 90–110 %. LoQ-ajan määrittämiseksi 3 negatiivista plasmanäytettä terästettiin tunnetulla määrällä 5-FU:ta, ja lääkeaineen määrä kvantifioitiin määrittämällä, jossa käytettiin kahta reagenssierää viidessä ajossa (n = 5/ajo). LoQ-rajaksi määritettiin 85 ng/ml.

### Tunnistusraja (LoD)

Alin lääkeainepitoisuus, joka voidaan havaita 95 %:n varmuudella. LoD-ajan määrittämiseksi 3 negatiivista plasmanäytettä terästettiin tunnetulla määrällä 5-FU:ta, ja lääkeaineen määrä kvantifioitiin määrittämällä, jossa käytettiin kahta reagenssierää viidessä ajossa (n = 5/ajo). LoD-rajaksi määritettiin 52 ng/ml.

### Spesifisyys

#### 5-FU:n metaboliitit ja rakenteellisesti samankaltaiset yhdisteet

Ellei toisin ole ilmoitettu, 10 000 ng/ml kutakin seuraavista 5-FU:n metaboliiteista tai rakenteellisesti vastaavista yhdisteistä lisättiin plasmaan, joka ei sisältänyt 5-FU:ta, ja analysoitiin My5-FU Assay. Määrittämisen kunkin yhdisteen ristireaktiivisuusprosentti on esitetty alla.

Yhdiste	Ristireaktiivisuusprosentti
Dihydro-5-fluorourasiili	< 0,1
Dihydrourasiili*	0,4
Enilurasiili	0,9
Uraasiili	11,1
Tymidiini	< 0,1

Yhdiste	Ristireaktiivisuusprosentti
5-fluorouridiini	< 0,1
Uridiini	< 0,1
Pseudouridiini*	< 0,01
Tegafuuri	< 0,1
Kapesitabiini*	< 0,01
5'-deoksi-5-fluorouridiini	< 0,1
5'-deoksi-5-fluorosytidiini	< 0,1

\*100 000 ng/ml:n pitoisuus testattu

#### Yleiset samanaikaisesti annettavat lääkkeet

Ellei toisin ole ilmoitettu, 100 000 ng/ml kutakin yhdistettä lisättiin plasmaan, joka ei sisältänyt 5-FU:ta, tai plasmaan, johon oli lisätty 1 000 ng/ml 5-FU:ta. Lukuun ottamatta teofylliiniä, jonka ristireaktiivisuus määrittämissä oli 4,6 %, ja teobromiinia, jonka ristireaktiivisuus oli 2,2 %, kaikkien yhdisteiden ristireaktiivisuus määrittämissä oli  $\leq 1$  %.

Asetaminofeeni	Irinotekaani*	Prednisoni
N-asetyyliprokaiiniamidi	Kanamysiini A	Prokaiiniamidi
Allopurinoli	Kanamysiini B	Proklooriperatsiini
Amikasiini	Leukovoriini*	Kinidiinisulfaatti
Ampisilliini	Lidokaiini	Rifampisiini
Atsatiopriini	Metotreksaatti	Salisyylihappo
Kofeiini	Metyylijprednisoloni	Spektinomyysiini
Karbamatsepiini	Morfiinisulfaatti*	Streptomysiinisulfaatti
Keftriaksoni	Oksaaliplatiini*	Teobromiini**
Kefalosporiini	Paraksantiini**	Teofylliini*
Erytromysiini	Penisilliini G	Tobramysiini
Gemsitabiini	Fenobarbitaali	Valproiinihappo
Gentamisiini	Fenytoiini	Vankomysiini
Hydrokortisoli	Prednisoloni	Ksantiini

\*10 000 ng/ml:n pitoisuus testattu

\*\*20 000 ng/ml:n pitoisuus testattu

#### **Palautuminen**

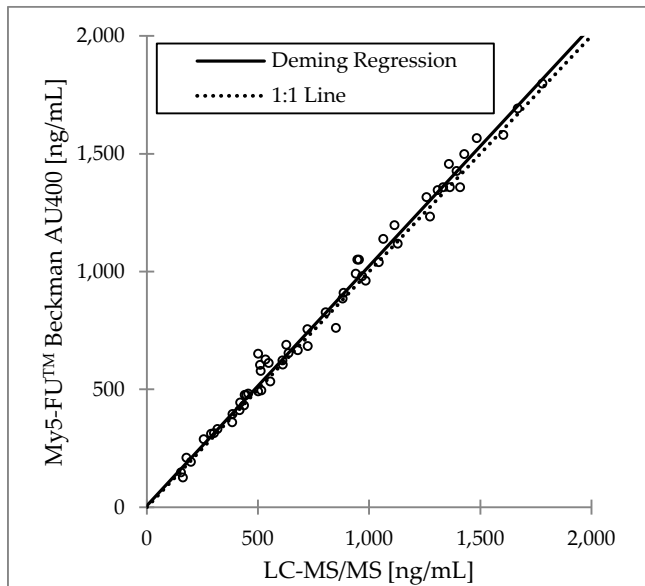
Palautumisen arvioimiseksi 5-FU:ta lisättiin normaaleihin plasmanäytteisiin, jotka eivät sisältäneet 5-FU:ta, ja potilasnäytteisiin, jotka sisälsivät tunnetun 5-FU-pitoisuuden. Palautumisprosentti määritettiin jakamalla kunkin näytteen havaittu pitoisuus lisätyn 5-FU:n ja näytteessä alun perin olleen 5-FU:n odotetulla pitoisuudella. Palautumisprosentti vaihteli välillä 96–108 %.

#### **Lineaarisuus näytteen laimennuksen mukaan**

Määrittäminen lineaarisuutta arvioitiin valmistamalla 11 näytettä määrittäminen alueen kattavilla 5-FU-pitoisuuksilla CLSI Approved Guideline EP6-A vol. 23 No. 16 -ohjeistuksen laimennusmenetelmän mukaan. Näytteet (n = 10) testattiin 2 määrittämisellä. Tiettyjen laimennosten lineaarisuus katsottiin hyväksyttäväksi, jos prosentuaalinen poikkeama oli  $\pm 10$  % odotetusta arvosta pitoisuuksilla  $\geq 150$  ng/ml tai  $\pm 15$  % pitoisuuksilla  $< 150$  ng/ml. Määrittäminen todettiin lineaariseksi määrittäminen raportoitavalla alueella.

## Menetelmän vertailu

Saladax My5-FU Assayn ja LC-MS/MS:n välinen vertailu tehtiin 57 ihmisen plasmanäytteellä, jotka oli otettu 5-FU-hoitoa saavilta potilailta. My5-FU Assayn 5-FU-pitoisuusalue oli 122–1 801 ng/ml ja keskiarvo 816 ng/ml. 5-FU:n pitoisuusalue validoidulle LC-MS/MS-vertailumenetelmälle oli 141–1 810 ng/ml ja keskiarvo 796 ng/ml. Demingin regressioanalyysin tulokset ovat alla.



Kulmakerroin = 1,017  
y-akselin leikkauspiste = 6,78  
Korrelaatiokerroin (R) = 0,9925

## Pakkausselosteen viitteet:

1. Teva Parenteral Medicines, Inc. Aduracil. Täydelliset reseptitiedot. 2015
2. Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, et al. Head and neck cancers, version 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, Buyse M, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advance 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. Braiteh 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; January 2007. *Clin Colorectal Cancer*. 2007;6:407–422.
35. Capitain O, Asevoia 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. Results of a phase II study. *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-Szkutnicka 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-Szkutnicka 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.