












# MyCare™ Oncology Busulfan Assay Kit



Saladax Biomedical Inc.  
116 Research Dr.  
Bethlehem, PA 18015 VS



Klantendienst  
Telefoon: +1 610 419-6731  
Fax: +1 (484) 547-0590  
E-mail: Techsupport@saladax.com  
MyCareTests.com

	<i>in vitro</i> diagnostisch hulpmiddel		Batchcode
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing		Fabrikant
	Temperatuurbeperving		Uiterste gebruiksdatum
	Catalogusnummer		Erkend vertegenwoordiger in de Europese gemeenschap
	Reagens 1		Reagens 2
 (N) x	Keer de reagentia (R1 en R2) voorzichtig N aantal keren om voor gebruik		

## Gebruiksindicaties

De MyCare Oncology Busulfan Assay Kit is bedoeld voor de *in vitro* kwantitatieve meting van busulfan in humaan gehepariniseerd plasma door geautomatiseerde klinisch-chemische analyzers. De verkregen metingen kunnen worden gebruikt om te helpen bij de behandeling van personen bij wie intraveneus busulfan is voorgeschreven.

## Samenvatting en uitleg van de test

Busulfan (1,4-butaandioldimethaansulfonaat; Busulfex®) is een bifunctioneel alkylarend middel dat is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met cyclofosfamide (CY) als conditioneringsregime voorafgaand aan allogene hematopoëtische progenitorceltransplantatie (HPCT) voor chronische myeloïde leukemie (CML).<sup>1</sup> Busulfan wordt ook gebruikt voor myeloablatie vóór hematopoëtische stamceltransplantatie bij andere maligne aandoeningen zoals acute myeloïde leukemie, myelodysplastische syndromen, acute lymfatische leukemie en niet-maligne aandoeningen zoals metabole syndromen, hemoglobinoopathie en immunodeficiëntie.<sup>2</sup>

Voor myeloablatie vóór transplantatie wordt busulfan vaak toegediend als een infusie van twee uur om de zes uur gedurende vier dagen, voor een totaal van 16 doses. Therapeutische geneesmiddelenbewaking voor busulfan-dosisaanpassing wordt aanbevolen in de bijsluiters van Busulfex voor de eerste behandelingscyclus.<sup>1</sup> Het therapeutische streefgebied is de oppervlakte onder de curve (AUC) van 56 – 86 mgxh/L (900-1350 µM min) voor pediatrische patiënten.<sup>1</sup> Om de AUC te berekenen, worden bloedmonsters afgenomen aan het einde van de infusie, vier uur na het begin van de infusie en vóór de volgende dosis (dalspiegel). Therapeutische geneesmiddelenbewaking (TDM) van busulfan moet worden overwogen om sinusoidaal obstructiefsyndroom te minimaliseren, afstotingspercentages van het transplantaat te verlagen en recidiefpercentages te verminderen.<sup>3</sup>

De MyCare Oncology Busulfan Assay Kit (Amerikaans octrooi nr. 7,893,220) is een homogene nanodeeltjes agglutinatie immuuntest met twee reagentia die wordt gebruikt voor de detectie van busulfan 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 klinisch-chemische analyzers. Multivalente geneesmiddelconjugaten dienen als bindingspartner voor antilichamen die selectief zijn voor busulfan en die covalent aan het oppervlak van de nanodeeltjes zijn gebonden. In afwezigheid van vrije busulfan 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 busulfan 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 busulfan 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.<sup>4-5</sup>

## Reagentia

De kit bevat voldoende reagens voor 100 tests.\*

MyCare Oncology Busulfan Assay Kit <b>REF</b> BSF-RGT	Hoeveelheid x volume
Reagens 1 <b>R1</b> Reactiebuffer die geneesmiddelconjugaat en eiwit in een gebufferde oplossing bevat	1 x 9,5 ml
Reagens 2 <b>R2</b> Nanodeeltjesreagens met monoclonale antilichamen, gebonden aan nanodeeltjes, in een gebufferde oplossing	1 x 9,5 ml

\*Afhankelijk van de beoordelaar\*

## Waarschuwingen en voorzorgen

- 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, 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 onderdelen van de busulfantest bevatten minder dan 0,1% natriumazide. 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.

## Reagentia hanteren

De reagentia van de busulfantest zijn gereed voor gebruik.

Meng de reagentia vóór gebruik door deze vijfmaal voorzichtig om te keren; voorkom het ontstaan van luchtbellens.

Meng de reagentia alvorens ze in analyzer-specifieke (secundaire) reagensdragers te gieten. Meng de reagentia, alvorens de analyzer-specifieke (secundaire) reagensdragers op de analyzer te plaatsen, door ze voorzichtig vijfmaal om te keren; voorkom ontstaan van luchtbellens.

## Opslag en stabiliteit

Bewaar reagentia op een temperatuur van 2-8 °C. Niet invriezen.

Indien opgeslagen en gebruikt zoals aangegeven, zijn ongeopende reagentia stabiel tot de vervaldatum op het etiket. Een onjuiste opslag van reagentia kan de prestaties van de test beïnvloeden.

## Afname en hanteren van monsters

Natriumheparineplasma is benodigd.

Verzamel monsters direct na het einde van de infusie, 4 uur na het begin van de infusie en direct vóór de volgende infusie.

Busulfan is instabiel. Bewaar volbloedmonsters in een ijswatermengsel of gekoeld bij 2 – 8 °C. Centrifugeer volbloed en verwerk tot plasma binnen twee uur na afname. Plasma mag vóór analyse maximaal 24 uur gekoeld worden bewaard bij 2 – 8 °C.

Voor langere opslag van plasma, vries het monster in bij -80 °C gedurende maximaal 12 maanden en bij -20 °C gedurende maximaal 3 maanden. Vries geen volbloedmonsters in.

Zorg ervoor dat het plasmamonster is ontdooid en grondig is gemengd voordat u gaat meten.

## Procedure

### Test

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

## Instrumenten

Reagentia moeten mogelijk worden overgebracht naar analyzer-specifieke reagentiareservoirs (zie Hanteren reagentia).

### Geleverd materiaal:

**REF** BSF-RGT – MyCare Oncology Busulfan Assay Kit

### Benodigde materialen - afzonderlijk geleverd

**REF** BSF-CAL – MyCare Oncology Busulfan Calibrator Kit

**REF** BSF-CON – MyCare Oncology Busulfan Control Kit

### Procedure voor het verdunnen van monsters

Monsters met meer dan 2000 ng/mL busulfan kunnen automatisch of handmatig 1:2 worden verdund (1 deel monster plus 2 delen water) om een bovengrens van 6.000 ng/mL te geven.

### Kalibratie

Zie voor uitvoering van een kalibratie het instrumentspecifieke toepassingsblad en de bedieningshandleiding van de betreffende analyzer.

Voer een volledige kalibratie uit met de zes kalibrators van de Busulfan Calibrator Kit. Controleer de kalibratie door de lage, middelhoge en hoge controles van de Busulfan Control Kit te testen.

### Kalibratiefrequentie

Kalibratie wordt aanbevolen:

- Als een reagenskit van een andere partij wordt gebruikt,
- Na het uitvoeren van het maandelijks onderhoud aan de instrumenten
- Wanneer nodig volgens kwaliteitscontroleprocedures.

### Kwaliteitscontrole

Elk laboratorium dient haar eigen QC-procedures vast te stellen voor de busulfantest. Alle kwaliteitscontrole-eisen en tests moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de lokale, regionale en nationale wetgeving en accreditatie-eisen. 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

De resultaten van de MyCare Oncology Busulfan Assay Kit worden gebruikt om een AUC of  $C_{ss}$  (concentratie in steady state) te berekenen.

$$C_{ss} = \frac{AUC}{\text{dosing frequency}}$$

Resultaten worden gerapporteerd in ng/mL. De conversiefactor voor  $\mu\text{M}$  is  $0,0041 \times \text{ng/ml} = 1 \mu\text{mol/l}$ .

### Beperkingen van de procedure

Zoals het geval is met alle analytische bepalingen moet de MyCare Oncology Busulfan Assay Kit worden gebruikt in combinatie met beschikbare informatie uit klinische evaluatie en andere diagnostische procedures.

De busulfantest is gevalideerd voor natriumheparineplasma. Geen plasmascheidingsbuizen gebruiken.

Gebruik geen vaardigheids- of externe kwaliteitscontrolemonsters die organische oplosmiddelen bevatten.

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 busulfanresultaten opleveren, die niet overeenkomen met het klinisch profiel van de patiënt.

Citalopram bij concentraties van 5500, 3700 en 1900 ng/mL getest met 325 ng/mL busulfan verhoogde het busulfanresultaat respectievelijk met 48%, 29% en 17%. Hoge therapeutische concentraties van citalopram kunnen een bias in de resultaten veroorzaken.

### Verwachte waarden

TDM van busulfan wordt gebruikt om de dosis te personaliseren tot een doelblootstelling als gebied onder de plasmaconcentratie-tijdscurve (AUC) van concentratie bij steady-state. Busulfanconcentraties worden gebruikt om de busulfanblootstelling als AUC te berekenen.<sup>3</sup> Geneesmiddelconcentraties van busulfan mogen niet de enige wijze van dosisberekening zijn. De test behoort te worden gebruikt in combinatie met beschikbare informatie uit klinische evaluaties en andere diagnostische procedures.

AUC kan worden berekend met behulp van verschillende methoden; zoals niet-compartmentele analyse met behulp van de trapeziumregel en farmacokinetische (PK) modellering.<sup>2</sup>

## Specifieke prestatiegegevens

Hieronder worden kenmerkende prestatiegegevens voor de busulfantest weergegeven. De in individuele laboratoria verkregen resultaten kunnen van deze gegevens afwijken.

### Precisie

Binnen het laboratorium werden precisie en herhaalbaarheid geverifieerd over het gehele meetbereik volgens CLSI-richtlijn EP05-A3.<sup>6</sup> Drie controles van de busufan-controleaset en vier normale humane plasmapoelen waaraan busulfan was toegevoegd (Toevoeging 1, 2, 3, 4) werden getest. De monsters werden tweemaal per dag gedurende twintig dagen geanalyseerd met behulp van drie reagentia-partijen en twee analysers.

De volgende gegevens zijn representatief voor één partij reagentia die op één analyser is uitgevoerd.

Soort monster		Toegewezen waarde (ng/ml)	N	Gemiddelde (ng/ml)	Herhaalbaarheid	Binnen laboratorium
					% CV	% CV
Controles	Laag	225	80	250	4,6%	6,1%
	Middelhoog	450	80	461	3,1%	3,9%
	Hoog	900	80	910	1,8%	2,8%
Plasma	Toevoeging 1	325	80	328	4,7%	5,7%
	Toevoeging 2	600	80	615	4,0%	4,8%
	Toevoeging 3	1100	80	1124	2,1%	2,9%
	Toevoeging 4	1500	80	1531	2,6%	3,1%

### Kwantificeringsgrens (LoQ) en Detectiegrens (LoD)

De ondergrenzen voor kwantificering en detectie zijn vastgesteld volgens CLSI-richtlijn EP17-A2.<sup>7</sup>

LoQ

De LoQ is bepaald met een nauwkeurigheidsoel van de LoQ van  $\leq 35\%$  totale fouten (model van Westgard). De LoQ van de busulfan-test is 187 ng/ml.

LoD

De LoD is de laagste hoeveelheid analyt die op betrouwbare wijze kan worden gedetecteerd ( $\geq 95\%$  van de resultaten hoger dan de ondergrens van leeg). De LoD van de busulfantest is 96 ng/ml.

### Meetbereik

Het meetbereik van de busulfantest is 187 – 2000 ng/ml.

### Specificiteit

#### Metabolisme

Busulfan wordt voornamelijk gemetaboliseerd door conjugatie met glutathion, zowel spontaan als door katalyse van glutathion-S-transferase (GST). Dit conjugaat ondergaat uitgebreide oxidatieve metabolisatie in de lever.<sup>1</sup> Gemelde metabolieten in plasma en urine zijn onder andere tetrahydrothiofeen (THT), THT-1-oxide, sulfolaan en 3-hydroxy-sulfolaan.<sup>8,9</sup>

De specificiteit voor de volgende metabolieten en kruisreagentia is getest in afwezigheid en aanwezigheid van busulfan op 325 en 1500 ng/ml.

Verbinding	Getest op (ng/ml)	% bias
THT	100	2%
THT-1-oxide	500	3%
Sulfolaan	800	3%
3-hydroxysulfolaan	500	3%

Er is op de aangegeven niveaus geen aanzienlijke bias opgemerkt in monsters met de volgende endogene interferenten:

Interferent	Concentratie	
Reumatoïde factor	508 IU/ml	
Humaan serumalbumine	10,7 g/dL	107 g/L
Humaan Immunoglobuline G	11,7 g/dL	117 g/L
Humane anti-muis-antilichamen	100 ng/ml	
Interferentie van icterie	44 mg/dl	752 $\mu$ mol/l
Interferentie van lipemie	711 mg/dl	8 mmol/l
Hemolysaat	1.025 mg/dl	
Urinezuur	1,5 mg/dl	89 mmol/l

## Kruisreactiviteit

De volgende bestanddelen interfereerden niet in de busulfan-test: de testbias was <23%.

Verbinding	Getest op (ng/ml)	Verbinding	Getest op (ng/ml)
Paracetamol	200.000	Acetylsalicylzuur	500.000
Acyclovir	66.000	Albuterol	1000
Alendronaatnatrium	1000	Allopurinol	60.000
Alfa - tocoferol	129.300	Alprazolam	2000
Amantadine	10.000	Amikacinesulfaat	144.000
Amisulpride	1200	Amitriptyline	1000
Amlodipinebesylaat	100	Amoxicilline	80.000
S (+)-amfetamine	1000	Azathioprine	2600
Baclofen	3000	Benztropine	600
Biotine	3600	Bupropion	3000
Buspiron	20	Caffeïne	108.000
Calciumcarbonaat	315.000	Carbamazepine	45.000
Cefalexin	200.000	Ceftriaxon	84.000
Celecoxib	10.000	Cetirizinedihydrochloride	4400
Chloordiazepoxide	6900	8-chloortheofylline	3000
Chloorpromazine HCl	3300	Cimetidine	30.000
Ciprofloxacine	12.000	Clindamycine	51.000
Clofarabine	13.200	Clonazepam	300
Clotrimazol	2400	Codeïne	2000
Cortisol	300	(-)-cotinine	2000
Cyclofosfamide	549.000	Cyclosporine	1800
Deferasirox	75.000	Desloratadine	600
Dextromethorfan	1000	Diazepam	30.000
Difenhydramine HCl	6000	Docosahexaanzuur ethylester	150.000
Doxycycline HCl	35.000	Duloxetine	200
Erythromycine	138.000	Estradiol	1.2
Ethanol	6.000.000	Etoposide	42.000
Fentanyl	600	Fluconazol	25.500
Fludarabine	5200	Fluoxetine HCl	1000
Flurazepam	500	Fluticasonpropionaat	10
Foliumzuur	15	Gemcitabine	16.000
Gentamycinesulfaat	30.000	Ibuprofen	500.000

Verbinding	Getest op (ng/ml)	Verbinding	Getest op (ng/ml)
Indinavirsulfaat	400	Itraconazol	6000
Kanamycine A	90.000	Lamivudine	10.500
L-ascorbinezuur	60.000	Levetiracetam	180.000
Lidocaïne	15.000	Lorazepam	1000
Meclizine	500	Melphalan	4500
Methotrexaat	1.360.000	Methylprednisolon	7900
Metronidazol	123.000	Morfine	7800
Naproxennatrium	500.000	Nicotine	1000
Nicotinezuur	54.000	Nordiazepam	5000
Omeprazol	8400	Ondansetron	350
Oxazepam	5000	Oxycodon	500
Pantotheenzuur	1800	Penicilline G	30.000
Penicilline V	42.000	Fenobarbital	690.000
Fenytoïne	60.000	Posaconazol	2100
Kalium EDTA	1000	Prednisolon	3000
Pregabaline	22.500	Procaïnamide	48.000
Prochlorperazine	3500	Promethazine	1200
R,R (-)-pseudoefedrine	10.000	S,S (+)-pseudoefedrine	10.000
Pyridoxine HCl	100	Quinidine	15.000
Ranitidine	10.500	Retinol	4000
Riboflavine	200	Rifampicine	48.000
Salicylzuur	500.000	Natriumfluoride	900
Natriumheparine	50 U/ml	Streptomycinesulfaat	258.000
Sulfamethoxazol	400.000	Temazepam	5000
Thiamine HCl	500	Thiotepa	30.000
Tobramycine	33.000	Topiramaat	30.000
Trazodon HCl	10.000	Triazolam	40
Trimethoprim	42.000	Valproïnezuur	500.000
Vancomycine	120.000	Vitamine B12	1
Vitamine D2	1200	Vitamine K1	10
Voriconazol	18.000	Vorinostat	2800
Warfarine	75.000	Zolpidem hemitartraat	5000
Zonisamide	120.000	Zopiclon	400

## Recuperatie

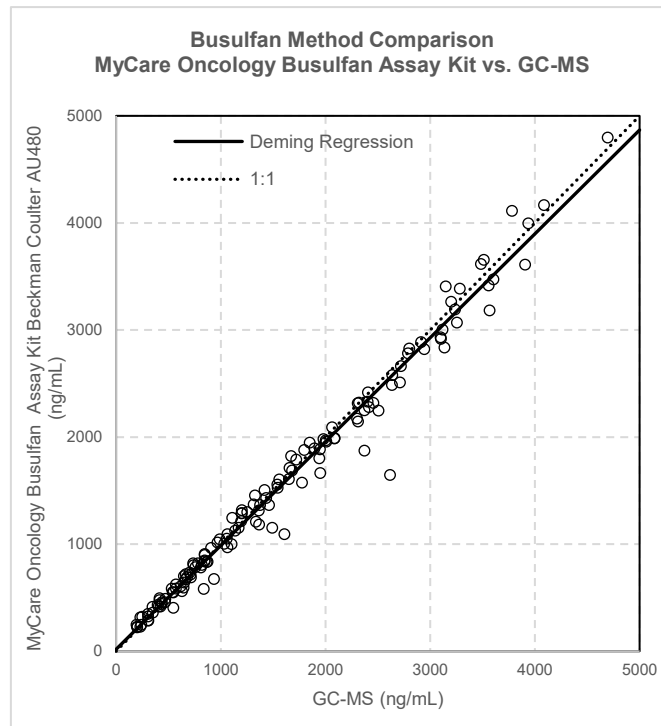
De recuperatie van busulfan werd beoordeeld tijdens de 3 controles en klinische pools, gemeten voor het EP05-A3 nauwkeurigheidsprestatieonderzoek. Het percentage recuperatie werd bepaald door de gemiddelde gemeten concentratie van elk monster te delen door de verwachte concentratie busulfan. De gemiddelde terugwinningsafwijking varieerde van -1% tot 4%.

## Lineariteit

De lineariteit van de testassay werd geverifieerd volgens de CLSI-richtlijn EP6-A.<sup>6</sup> Elf lineariteitsmonsters die het meetbereik bestrijken, werden bereid in humaan plasma waaraan busulfan was toegevoegd. Lineaire regressie gaf een helling van 1000 (BI 95%: 0,988 – 1,013) en een intercept van 29 (BI 95%: 14 - 45) met een R = 0,999. Afwijking van lineariteit (n=5) was -12%. De test was lineair binnen het meetbereik van 187 tot 2000 ng/ml.

## Vergelijking van methoden

Resultaten van de busulfantest werden vergeleken met een gevalideerde GC-MS, met gebruik van monsters van patiënten die werden behandeld met busulfan volgens CLSI-richtlijn EP09c.<sup>10</sup> Deming regressie-analyse werd uitgevoerd met 208 busulfan-patiëntenmonsters. Resultaten worden getoond voor één partij.



Regressiestatistieken Busulfan Assay Kit GC-MS	
Helling	0,97
Intercept	18
Correlatiecoëfficiënt (R)	0,9917
N	208
Concentratiebereik (GC-MS)	1,71 – 4,696

## Referenties bijsluiter:

1. Otsuka America Pharmaceutical I. Busulfex Package Insert.
2. Bartelink IH, Lalmohamed A, van Reij EML, et al. Association of busulfan exposure with survival and toxicity after haemopoietic cell transplantation in children and young adults: a multicentre, retrospective cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2016;3(11):e526-e536.
3. Palmer J, McCune JS, Perales MA, et al. Personalizing Busulfan-Based Conditioning: Considerations from the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines Committee. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(11):1915-1925.
4. McNally AJ, Goc-Szcutnicka K, Li Z, Pilcher I, Polakowski S, Salamone SJ. An online immunoassay for LSD: comparison with GC-MS and the Abuscreen RIA. *Journal of analytical toxicology.* 1996;20(6):404-408.
5. Li Z, Goc-Szcutnicka K, McNally AJ, et al. New synthesis and characterization of (+)-lysergic acid diethylamide (LSD) derivatives and the development of a microparticle-based immunoassay for the detection of LSD and its metabolites. *Bioconjugate chemistry.* 1997;8(6):896-905.
6. Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline-Second Edition. CLSI document EP05-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014.
7. CLSI. Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline – Second Edition. CLSI document EP17-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
8. Baselt RC. Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man. 11th ed: Biomedical Publications; 2017.
9. Myers AL, Kawedia JD, Champlin RE, et al. Clarifying busulfan metabolism and drug interactions to support new therapeutic drug monitoring strategies: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(9):901-923.
10. CLSI. Measurement Procedure Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples. 3<sup>rd</sup> ed. CLSI guideline EP09c. Wayne, PA: Clinical Laboratory Standards Institute; 2018.

© 2026 Saladax Biomedical, Inc.

MyCare™ is een handelsmerk van Saladax Biomedical, Inc. Alle andere productnamen en handelsmerken zijn eigendom van de respectievelijke eigenaars.