

Axis-Shield Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Assay

REF B08176

(Gedistribueerd door BECKMAN COULTER, uitsluitend voor professioneel gebruik, op de BECKMAN COULTER AU-platforms (AU400, AU480, AU680, AU5800 en Dx C 700 AU))



Axis-Shield Diagnostics Ltd.
The Technology Park
Dundee DD2 1XA
United Kingdom
Tel: +44 (0) 1382 422000
Fax: +44 (0) 1382 422088



NEDERLANDS:

BEOOGD GEBRUIK

De Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent is bestemd voor de *in vitro* kwantitatieve bepaling van de totale homocysteïneconcentratie in humaan serum en plasma. Het dient als hulpmiddel bij de diagnose en behandeling van patiënten bij wie de verdenking op hyperhomocysteinemie en homocysteinurie bestaat.

WAARSCHUWING: Monsters van patiënten die met medicatie met S-adenosylmethionine worden behandeld, kunnen een onjuiste verhoogde homocysteïneconcentratie vertonen. Patiënten die methotrexaat, carbamazepine, fenytoïne, lachgas, anti-epileptica of 6-azauridine triacetaat innemen, kunnen een verhoogde homocysteïneconcentratie hebben vanwege de gevolgen ervan voor het pad. Raadpleeg het gedeelte GEBRUIKSBEPERKINGEN in de bijsluiters van deze assay.

SAMENVATTING EN UITLEG VAN DE TEST

Homocysteïne (HCY) is een thiolhoudend aminozuur dat wordt geproduceerd door de intracellulaire demethylatie van methionine. Homocysteïne wordt omgezet in plasma waar het circuleert, meestal in geoxideerde vorm, gebonden aan plasma-eiwitten als eiwit-HCY gemengd disulfide met albumine (eiwit-SS-HCY).¹⁻⁵ Kleinere hoeveelheden verlaagd homocysteïne en de disulfidehomocysteïne (HCY-SS-HCY) zijn aanwezig. De totale homocysteïneconcentratie (tHCY) is de som van alle HCY-soorten die in serum of plasma worden gevonden (vrij plus eiwitgebonden). Homocysteïne wordt omgezet in cysteïne of methionine. In het vitamine B6 trans-sulfuratiepad wordt homocysteïne onomkeerbaar gekataboliseerd tot cysteïne. Een belangrijk deel van homocysteïne wordt geremethyleerd tot methionine, vooral door het folaat- en cobalamineafhankelijk enzym methioninesynthase. Homocysteïne hoopt zich op en wordt afgegeven aan het bloed als deze reacties niet goed werken.^{3,5} Ernstig verhoogde totale homocysteïneconcentraties worden waargenomen bij patiënten met homocysteinurie, een zeldzame genetische afwijking van de enzymen die een rol spelen bij het metabolisme van homocysteïne. Patiënten met homocysteinurie vertonen mentale retardatie, vroege arteriosclerose en arteriële en veneuze trombo-embolie.^{2,6} Ook andere minder ernstige genetische defecten die leiden tot een matig verhoogde totale homocysteïneconcentratie worden gevonden.⁷⁻⁹

Epidemiologische onderzoeken hebben het verband tussen verhoogde homocysteïneconcentraties en hart- en vaatziekten (CVD) onderzocht. Een meta-analyse van 27 van deze onderzoeken, met meer dan 4000 patiënten, schatte in dat een 5 µmol/L stijging van de totale homocysteïneconcentratie in verband werd gebracht met een odds ratio voor kransslagaderaanandoeningen (CAD) van 1,6 (95% betrouwbaarheidsinterval [CI], 1,4 tot 1,7 voor mannen en 1,8 (95% CI 1,3 tot 1,9) voor vrouwen; de odds ratio voor cerebrovasculaire aanandoeningen was 1,5 (95% CI 1,3 tot 1,9). Het risico dat in verband werd gebracht met een 5 µmol/L stijging van de totale homocysteïneconcentratie was hetzelfde als het risico dat in verband werd gebracht met een 0,5 mmol/L (20 mg/dL) stijging van het cholesterolgehalte. Er was ook een sterk verband met perifere arteriële vaatziekte.¹⁰

Hyperhomocysteinemie, een verhoogd homocysteïnegehalte, kan in verband worden gebracht met een verhoogd risico op CVD. Er zijn ook vele verslagen van prospectieve onderzoeken gepubliceerd naar het verband tussen hyperhomocysteinemie en het risico op CVD bij mannen en vrouwen die eerst gezond waren. De eindpunten waren gebaseerd op een cardiovasculaire gebeurtenis zoals acuut myocardinfarct, beroerte, CAD of mortaliteit. De resultaten van elf van deze 'geneste' casusgecontroleerde onderzoeken die werden beoordeeld door Cattaneo¹¹ waren twijfelachtig, waarbij vijf van de onderzoeken het verband met risico wel ondersteunden en zes niet. In een meer recent prospectief onderzoek naar vrouwen na de overgang, die deelnamen aan de Women's Health Study, werden de homocysteïneconcentraties bepaald. Monsters van 122 vrouwen, bij wie vervolgens cardiovasculaire gebeurtenissen optraden, werden getest op homocysteïne en vergeleken met een controlegroep van 244 vrouwen van vergelijkbare leeftijd en rookstatus. De vrouwen in de controlegroep ontwikkelden geen ziekte tijdens de drie jaar durende vervolperiode. De resultaten toonden aan dat vrouwen na de overgang bij wie cardiovasculaire gebeurtenissen optraden, een significant hogere baseline-homocysteïneconcentratie hadden. Degenen met een concentratie in het hoogste kwartiel hadden een tweevoudige verhoging van het risico op een cardiovasculaire gebeurtenis. Verhoogde baseline-homocysteïneconcentraties bleken een onafhankelijke risicofactor te zijn.¹² Daarnaast werden de homocysteïneconcentraties bepaald bij 1933 oudere mannen en vrouwen voor de Framingham Heart Study cohort, waaruit bleek dat er een onafhankelijk verband bestaat tussen verhoogde homocysteïneconcentraties en verhoogde mortaliteitscoëfficiënten door alle oorzaken en door CVD.¹³

Patiënten met chronische nierziekte hebben een excessieve morbiditeit en mortaliteit vanwege arteriosclerotische CVD. Verhoogde homocysteïneconcentraties worden vaak waargenomen in het bloed van deze patiënten. Hoewel bij deze patiënten sommige vitamines ontbreken die bij het metabolisme van homocysteïne een rol spelen, zijn de verhoogde HCY-concentraties hoofdzakelijk te wijten aan een aangetaste verwijdering van HCY uit het bloed door de nieren.^{14,15}

Medicatie zoals methotrexaat, carbamazepine, fenytoïne, lachgas en 6-azauridine triacetaat belemmeren het HCY-metabolisme en kunnen verhoogde HCY-concentraties veroorzaken.¹⁶

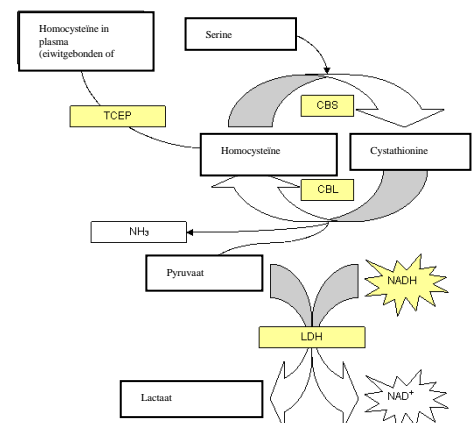
PRINCIPE VAN DE ASSAY

Gebonden of gedimeriseerd homocysteïne (geoxideerde vorm) wordt gereduceerd tot vrij homocysteïne, dat vervolgens reageert met serine met cystathionine beta-synthase (CBS) als katalysator tot cystathionine. Cystathionine wordt weer afgebroken door cystathionine beta-lyase (CBL) tot homocysteïne, pyruvaat en ammoniak. Pyruvaat wordt vervolgens omgezet door lactaatdehydrogenase (LDH) in lactaat met nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) als co-enzym. De snelheid van de NADH-omzetting in NAD⁺ is recht evenredig met de homocysteïneconcentratie (D A340 nm).

Reductie: Gedimeriseerd homocysteïne, gemengd disulfide en eiwitgebonden vormen van HCY in het monster worden gereduceerd tot vrije HCY door middel van tris [2-carboxyethyl] fosfine (TCEP).



Enzymatische omzetting: Vrije HCY wordt omgezet in cystathionine door middel van cystathionine beta-synthase en overtollig serine. De cystathionine wordt afgebroken tot homocysteïne, pyruvaat en ammoniak. Pyruvaat wordt omgezet door lactaatdehydrogenase in lactaat met NADH als co-enzym. De snelheid van de NADH-omzetting in NAD⁺ (Δ A340 nm) is recht evenredig met de homocysteïneconcentratie.



AANVULLENDE INFORMATIE



Omdat Beckman Coulter het reagens niet produceert of de kwaliteit van afzonderlijke partijen controleert of test, is Beckman Coulter niet verantwoordelijk voor de kwaliteit van de verkregen gegevens die wordt veroorzaakt door de prestatie van het reagens, verschillen tussen reagenspartijen of protocolwijzigingen door de fabrikant.

TECHNISCHE ONDERSTEUNING

- Neem voor technische ondersteuning contact op met uw plaatselijke Beckman Coulter vertegenwoordiger.
- Bij schade door verzending - informeer uw Beckman Coulter klinisch ondersteuningscentrum als u dit product beschadigd hebt ontvangen.
- Ga voor de gebruiksaanwijzing (inclusief vertalingen en parameters ter voorkoming van kruisbesmetting) naar – www.homocysteine.org.uk/BCI

BESTELINFORMATIE EN KITONDERDELEN

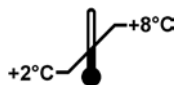
De volgende codes kunnen worden gebruikt om materialen bij uw plaatselijke Beckman Coulter vertegenwoordiger na te bestellen:

Productcode	Beschrijving	Samenstelling	Gevaar
B08176	REAG 1 - 1 x 30 mL Kleurloze, geurloze vloeistof	NADH (0,47 mM), LDH (38 KU/L), Serine (0,76 mM), Trizma Base 1-10%, Trizma Hydrochloride 1-10%, Natriumazide < 1%. Reduceermiddel (TCEP: 2,9 mM) Gebruiksklaar	
	REAG 2 - 1 x 5mL Bleek gele geurloze vloeistof	Cycling-enzymen CBS (0,748 KU/L) en CBL (16,4 KU/L) Natriumazide < 1%. Gebruiksklaar	
	CAL 0µM - 1 x 3,0 mL, (Blauwe dop), kleurloze geurloze vloeistof	Waterige homocysteïne-blank (0 µmol/L). Gebruiksklaar	
	CAL 28µM - 1 x 3,0 mL, (Rode dop), kleurloze geurloze vloeistof	Waterige homocysteïneoplossing (28 µmol/L). Gebruiksklaar	

De kalibrators worden gravimetrisch geprepareerd en zijn volgbaar volgens NIST SRM 1955, bevestigd door een vooraf bepaalde meetprocedure (HPLC). De toegewezen waarden worden op de labels gedrukt (0 µmol/L en 28 µmol/L).

Een Homocysteïne Control Kit (**productcode - B08177**) met lage, gemiddelde en hoge controles is ook verkrijgbaar bij Beckman Coulter voor gebruik met de Liquid Stable (LS) 2-part Homocysteïne Reagent.

BEWAREN EN VERZENDEN VAN REAGENTIA



1. Bewaar de kitonderdelen bij 2-8 °C en gebruik deze tot de uiterste gebruiksdatum op de labels. Gebruik geen reagentia waarvan de uiterste gebruiksdatum is verstreken.
2. Informeer uw Beckman Coulter technisch ondersteuningscentrum als u dit product beschadigd hebt ontvangen.
3. Reagentia mogen meerdere keren worden gebruikt tot de uiterste gebruiksdatum op de labels. Reagentia **moeten** na elk gebruik weer bij 2-8 °C worden bewaard.
4. Meng geen reagenskits met verschillende partijnummers.
5. **BEWAAR REAGENTIA NIET IN DE VRIEZER.**
6. Stel het reagensmateriaal niet bloot aan licht.
7. Voorkom besmetting van de reagentia. Gebruik een voor eenmalig gebruik bestemde pipettip voor de manipulatie van elk reagens of monster.
8. Bewaren van instrumenten in het systeem. De reagentia kunnen 30 dagen in alle AU-platforms (AU400, AU480, AU680, AU5800 en **DxC 700 AU**) worden bewaard.
9. De reagentia mogen geen deeltjes bevatten. Ze moeten worden weggegooid als ze troebel worden.

WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMAATREGELEN

Alleen voor in vitro diagnostisch gebruik

1. Houdt u zich strikt aan de instructies in deze bijsluiter, vooral wat betreft de gebruiks- en bewaaromstandigheden.
2. Reagens 1 en reagens 2 bevatten natriumazide dat met loden of koperen leidingen kan reageren en dan zeer explosieve metaalaziden kan vormen. Spoel bij het afvoeren veel water door de leidingen om azideophoping te voorkomen.
3. Veiligheidsinformatiebladen voor alle gevaarlijke bestanddelen in deze kit zijn op verzoek verkrijgbaar van de fabrikant van dit product, Axis-Shield Diagnostics Ltd.

REAG 1	EUH032 -	Vormt zeer giftig gas in contact met zuren.
REAG 2		

Let op: Krachtens de federale wetgeving mag dit hulpmiddel alleen worden verkocht door of op voorschrift van een arts.

VERZAMELEN EN HANTEREN VAN MONSTERS

- Serum (verzameld in serum- of serumscheidingsbuisjes) en plasma (verzameld in kalium-EDTA- of lithiumheparinebuisjes) kan worden gebruikt voor de meting van homocysteïne.
Wij raden echter het onderling verwisselbare gebruik af van individuele patiëntresultaten van serum, gehepariniseerd plasma en EDTA plasma.²⁶ Daarnaast zijn matrixverschillen tussen serum- en serumscheidingsbuisjes en plasmabuisjes gemeld.¹⁸
Om de stijging van de homocysteïneconcentratie door synthese door rode bloedcellen tot een minimum te beperken, moeten de monsters als volgt worden verwerkt:
 - Zet alle monsters (serum en plasma) op ijs na verzameling en vóór verwerking. Serum kan langzamer stollen en het volume kan zijn verkleind.¹⁶
 - Alle monsters kunnen maximaal 6 uur op ijs worden bewaard vóór de scheiding door centrifugering.¹⁶
 - Scheid de rode bloedcellen van het serum of plasma door centrifugering en breng deze over naar een monstercup of andere schone container.
Opm.: Bij monsters die niet direct op ijs worden gezet, kan de homocysteïneconcentratie met 10-20% stijgen.¹⁷
- Als de assay binnen 2 weken na verzameling wordt uitgevoerd, moet het monster bij 2-8 °C worden bewaard. Als de test meer dan 2 weken later plaatsvindt, moet het monster bevroren bij -20 °C of kouder worden bewaard. De ervaring leert dat monsters bij -20 °C 8 maanden stabiel zijn.^{16,18}
- Het is de verantwoordelijkheid van de gebruiker om te controleren of het (de) juiste monstertype(s) wordt (worden) gebruikt bij de Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteïne Reagent Assay.
- Inspecteer alle monsters (monsters, kalibrators en controles) op luchtballen. Verwijder de luchtballen vóór de analyse.
- Monsters die deeltjes (fibrine, rode bloedcellen of andere deeltjes) bevatten en zichtbaar lipemische monsters mogen niet voor de assay worden gebruikt. De resultaten van deze monsters kunnen onjuist zijn.
- Meng de monsters **grondig** na het ontdooien in een vortexmenger bij lage snelheid of door voorzichtige omkering om consistente resultaten te garanderen. Voorkom herhaald invriezen en ontdooien. Monsters die deeltjes of erythrocyten bevatten of troebel zijn, moeten vóór de test worden gecentrifugeerd.

RESULTATEN

Resultaten worden gerapporteerd in $\mu\text{mol/L}$. Monsters $>44 \mu\text{mol/L}$ moeten worden verdund 1 deel monster op 2 delen Cal 0 $\mu\text{mol/L}$ of 1 deel monster op 9 delen Cal 0 $\mu\text{mol/L}$, waar van toepassing. Zorg ervoor dat resultaten worden vermenigvuldigd met de juiste verdunningsfactor.

VERWACHTE WAARDEN

Referentiebereik: Het referentiebereik moet door elk laboratorium worden bepaald om de kenmerken van de te testen populatie te bevestigen. Als referentiepunt kunnen de volgende gegevens worden gebruikt totdat het laboratorium een voldoende aantal monsters heeft geanalyseerd om haar eigen referentiebereik te bepalen. De HCY-concentratie in plasma of serum van gezonde personen verschilt per leeftijd, geslacht, geografisch gebied en genetische factoren. In de wetenschappelijke literatuur worden referentiewaarden gemeld voor volwassen mannen en vrouwen tussen 5 en 15 $\mu\text{mol/L}$, waarbij de waarden van mannen hoger zijn dan die van vrouwen, en vrouwen na de overgang hogere homocysteïnewaarden hebben dan vrouwen vóór de overgang.^{16,19,20} HCY-waarden zullen meestal stijgen met leeftijd, resulterend in een referentiebereik bij een oudere populatie (> 60 jaar) van 5-20 $\mu\text{mol/L}$.²¹ In landen met foliumzuurversterkingsprogramma's kunnen lagere HCY-concentraties worden waargenomen.^{22,23}

Meetbaar bereik: Het meetbare bereik van de Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteïne Reagent Assay is 2-44 $\mu\text{mol/L}$.

GEBRUIKSBEPERKINGEN

- In vitro diagnostisch gebruik. Alleen voor professioneel gebruik.
- Het lineaire bereik van de Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteïne Reagent Assay, indien uitgevoerd volgens de voorschriften, is 2-44 $\mu\text{mol/L}$ voor de AU-platforms. Monsters $> 44 \mu\text{mol/L}$ moeten worden verdund: 1 deel monster op 2 delen Cal 0 $\mu\text{mol/L}$ of 1 deel monster op 9 delen Cal 0 $\mu\text{mol/L}$, waar van toepassing.
- De reagentia moeten helder zijn. Gooi deze weg als ze troebel zijn.
- Cystathionine wordt gemeten met homocysteïne, maar in de algemene populatie heeft de cystathionineconcentratie (0,065 tot 0,3 $\mu\text{mol/L}$) een verwaarloosbaar effect. In zeer zeldzame gevallen, bij nierziekte in het eindstadium en patiënten met ernstige stofwisselingsstoornissen, kunnen de cystathionineconcentraties sterk stijgen en in ernstige gevallen een interferentie van meer dan 20% veroorzaken.^{24,25}
- Carbamazepine, methotrexaat, fenytoïne, lachgas of 6-azauridine triacetaat kan de homocysteïneconcentratie beïnvloeden.¹⁶
- Opm.: Monsters van patiënten die met medicatie met S-adenosylmethionine worden behandeld, kunnen een onjuiste verhoogde homocysteïneconcentratie vertonen. Patiënten die methotrexaat, carbamazepine, fenytoïne, lachgas, anti-epileptica of 6-azauridine triacetaat innemen, kunnen een verhoogde homocysteïneconcentratie hebben vanwege de gevolgen ervan voor het pad.
- Monsters die deeltjes (fibrine, rode bloedcellen of andere deeltjes) bevatten en zichtbaar lipemische monsters mogen niet voor de assay worden gebruikt. De resultaten van deze monsters kunnen onjuist zijn.
- Beperkingen: Hydroxylamine, dat voorkomt in diverse ijzerreagentia, kan worden overgebracht (via reagenssonde-/mengers of reactiecuve) en onjuist lage resultaten veroorzaken. In de meeste gevallen zijn routinespoelingen onvoldoende om dit probleem te verhelpen (waaronder ook het UIBC-reagens van Beckman Coulter (P/N OSR1205, dat hydroxylamine bevat). Raadpleeg het Axis Shield Contaminaton Avoidance protocol (protocol ter voorkoming van contaminatie) om overdracht op AU-systemen te voorkomen.
Zorg ervoor dat de juiste parameters ter voorkoming van contaminatie zijn geïmplementeerd. Analysatorspecifieke parameters voor het voorkomen van contaminatie zijn verkrijgbaar bij de klantondersteuning van Axis-Shield.
- Er kan ethanoldamp vrijkomen uit het homocysteïne reagens **REAG 1** wanneer dit reagens zich in de reagenscarousel van een analyser uit de BECKMAN COULTER AU-serie bevindt. Vermijd het gebruik van ethanolreagentia in combinatie met homocysteïne om potentiële verontreiniging via de atmosfeer te voorkomen.

PRESTATIEKENMERKEN

GEBASEERD OP METINGEN GEGENEREERD OP BECKMAN COULTER AU-PLATFORMS - AU400, AU480, AU680, AU5800 EN DXC 700 AU

Nauwkeurigheid

Er is een correlatieonderzoek gedaan met plasmamonsters van ogenschijnlijk gezonde volwassenen. Alle monsters werden geanalyseerd met behulp van de Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteïne Reagent volgens het CLSI (formeel NCCLS)-document EP9-A2.²⁷ Alle resultaten worden beschreven met een betrouwbaarheidsinterval van 95%. Gegeven monsterbereiken en -gegevens:

Vergelijkingsmethode	Beckman Coulter AU400 vs. Catch Liquid Stable	Beckman Coulter AU480 vs AU400	Beckman Coulter AU680 vs AU400	Beckman Coulter AU5800 vs AU400	Beckman Coulter DxC 700 AU vs AU400
Aantal monsters	94	99	98	99	94
Helling van regressielijn	0,99	0,97	0,97	0,98	0,99
Y-asafsnede	0,17	-0,68	-0,22	-0,75	0,67
Correlatiecoëfficiënt	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Monsterbereik	6,5 – 49,0	8,5 – 45,1	8,5 – 45,1	8,5 – 45,1	5,8-45,9

Precisie

Onderzoeken met de AU-platforms (AU400, AU480, AU680, AU5800 en DxC 700 AU) werden uitgevoerd volgens de richtlijnen in het CLSI (formeel NCCLS)-document EP5-A2.²⁸ Voor elk instrument werd een assay van drie HCY-controles en drie humaan-plasmamonsters uitgevoerd met behulp van twee reagenspartijen, in herhalingen van twee, op twee verschillende tijdstippen per dag met een minimum van 5 dagen. De resultaten worden hieronder samengevat:

Beckman Coulter AU400

Monster	n	Reagenspartij	Gemiddelde	Binnen run		Tussen runs		Totaal	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Lage controle	80	1	6,28	0,17	2,6	0,11	1,7	0,28	4,4
	80	2	6,29	0,13	2,1	0,11	1,7	0,26	4,1
Gemiddelde controle	80	1	12,33	0,18	1,5	0,15	1,2	0,37	3,0
	80	2	12,24	0,16	1,3	0,16	1,3	0,39	3,2
Hoge controle	80	1	25,53	0,38	1,5	0,35	1,4	0,65	2,5
	80	2	25,27	0,41	1,6	0,00	0,0	0,73	2,9
Monster P1	80	1	6,67	0,13	1,9	0,00	0,0	0,23	3,3
	80	2	6,97	0,15	2,2	0,00	0,0	0,31	4,4
Monster P2	80	1	35,96	0,46	1,3	0,40	1,1	0,89	2,5
	80	2	35,53	0,40	1,1	0,23	0,7	0,82	2,3
Monster P3	80	1	48,31	0,53	1,1	0,42	0,9	0,97	2,0
	80	2	47,66	0,47	1,0	0,38	0,8	1,07	2,2

Beckman Coulter AU480

Monster	n	Reagenspartij	Gemiddelde	Binnen run		Tussen runs		Totaal	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Lage controle	20	1	6,73	0,07	1,1	0,17	2,6	0,21	3,1
	20	2	6,51	0,17	2,5	0,11	1,7	0,22	3,4
Gemiddelde controle	20	1	12,74	0,18	1,4	0,13	1,0	0,24	1,9
	20	2	12,43	0,22	1,8	0,17	1,3	0,30	2,4
Hoge controle	20	1	26,13	0,24	0,9	0,11	0,4	0,46	1,8
	20	2	25,66	0,17	0,7	0,12	0,5	0,47	1,8
Monster P1	20	1	10,54	0,33	3,1	0,00	0,0	0,37	3,5
	20	2	11,00	0,71	6,5	0,00	0,0	0,92	8,4
Monster P2	20	1	28,71	0,24	0,9	0,18	0,6	0,58	2,0
	20	2	28,20	0,18	0,6	0,12	0,4	0,60	2,1
Monster P3	20	1	37,63	0,32	0,9	0,18	0,5	0,97	2,6
	20	2	36,98	0,21	0,6	0,12	0,5	0,91	2,5

Beckman Coulter AU680

Monster	n	Reagenspartij	Gemiddelde	Binnen run		Tussen runs		Totaal	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Lage controle	20	1	6,96	0,16	2,4	0,00	0,0	0,16	2,4
	20	2	6,79	0,16	2,3	0,02	0,3	0,21	3,1
Gemiddelde controle	20	1	13,03	0,12	1,0	0,15	1,2	0,20	1,5
	20	2	12,76	0,20	1,6	0,05	0,4	0,22	1,7
Hoge controle	20	1	26,38	0,23	0,9	0,28	1,0	0,41	1,6
	20	2	26,19	0,31	1,2	0,24	0,9	0,40	1,5
Monster P1	20	1	10,76	0,30	2,8	0,00	0,0	0,32	3,0
	20	2	10,65	0,32	3,0	0,00	0,0	0,39	3,6
Monster P2	20	1	28,90	0,34	1,2	0,15	0,5	0,48	1,6
	20	2	28,67	0,42	1,5	0,06	0,5	0,73	2,5
Monster P3	20	1	37,78	0,28	0,7	0,16	0,4	0,51	1,4
	20	2	37,90	0,28	0,7	0,11	0,3	0,67	1,8

Beckman Coulter AU5800

Monster	n	Reagenspartij	Gemiddelde	Binnen run		Tussen runs		Totaal	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Lage controle	20	1	6,49	0,24	3,6	0,00	0,0	0,30	4,7
	20	2	6,70	0,13	2,2	0,07	1,1	0,16	2,7
Gemiddelde controle	20	1	12,52	0,23	1,8	0,00	0,0	0,23	1,8
	20	2	12,57	0,17	1,4	0,19	1,5	0,26	2,1
Hoge controle	20	1	25,87	0,26	1,0	0,32	1,2	0,41	1,6
	20	2	25,69	0,30	1,2	0,16	0,6	0,34	1,3
Monster P1	20	1	10,53	0,16	1,5	0,00	0,0	0,35	3,3
	20	2	10,53	0,27	2,6	0,00	0,0	0,34	3,2
Monster P2	20	1	28,58	0,22	0,8	0,24	0,8	0,52	1,8
	20	2	28,42	0,29	1,0	0,07	0,3	0,49	1,7
Monster P3	20	1	37,67	0,35	0,9	0,27	0,7	0,79	2,1
	20	2	37,55	0,29	0,8	0,26	0,7	0,55	1,5

Beckman Coulter DxC 700 AU

Monster	n	Reagenspartij	Gemiddelde	Binnen run		Tussen runs		Totaal	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Lage controle	80	1	5.77	0.1	1.7	0.0	0.0	0.3	5.1
	80	2	5.83	0.1	2.1	0.1	1.6	0.3	4.8
Gemiddelde controle	80	1	11.72	0.1	1.1	0.0	0.0	0.4	3.0
	80	2	11.72	0.2	1.4	0.0	0.0	0.4	3.6
Hoge controle	80	1	23.34	0.2	0.9	0.0	0.0	0.6	2.4
	80	2	23.45	0.2	0.8	0.1	0.5	0.6	2.7
Monster P1	80	1	10.54	0.2	2.2	0.2	1.7	0.4	3.9
	80	2	10.63	0.2	2.2	0.2	2.2	0.4	4.1
Monster P2	80	1	29.16	0.5	1.5	0.2	0.6	0.7	2.5
	80	2	29.12	0.5	1.6	0.3	1.1	0.8	2.8
Monster P3	80	1	38.20	0.5	1.2	0.2	0.6	0.9	2.2
	80	2	38.16	0.6	1.5	0.0	0.0	1.0	2.6

Verdunningslineariteit

De verdunningslineariteit van de Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay op de Beckman AU-platforms heeft een procentueel herstelbereik van $100 \pm 10\%$ voor alle monsters voor het gehele assaybereik. Monsters $>44 \mu\text{mol/L}$ hadden een gemiddeld herstel van $100\% \pm 11\%$ van alle verwachte resultaten bij verdunning tot het assaybereik.

Detectiegrens

De detectiegrens (LOD) van elk systeem is bepaald volgens het CLSI (formeel NCCLS)-document EP17-A.²⁹ De LOD-waarden ($\mu\text{mol/L}$) staan in onderstaande tabel:

Beckman Coulter AU400	Beckman Coulter AU480	Beckman Coulter AU680	Beckman Coulter AU5800	Beckman Coulter DxC 700 AU
0,33	0,39	0,54	0,59	1.04

Analytische specificiteit

De analytische specificiteit is alleen beoordeeld op de Beckman Coulter AU400 op basis van de richtlijnen in het CLSI-document EP7-A2³⁰ voor de interferentiestoffen in de onderstaande tabel:

Interferentiestof	Concentratie van de interferentiestof	% interferentie
Bilirubine	20 mg/dL	$\leq \pm 10$
Hemoglobine	500 mg/dL	$\leq \pm 10$
Rode bloedcellen	0,4%	$\leq \pm 10$
Triglyceride	500 mg/dL	$\leq \pm 10$
Glutathion	1000 $\mu\text{mol/L}$	$\leq \pm 10$
Methionine	800 $\mu\text{mol/L}$	$\leq \pm 10$
L-cysteïne	200 $\mu\text{mol/L}$	$\leq \pm 10$
Pyruvaat	1250 $\mu\text{mol/L}$	$\leq \pm 10$

Geen van deze stoffen zorgde voor een significante interferentie van de assay.

Monsters met verhoogde eiwitconcentraties laten $>10\%$ verschil zien vergeleken met uit normale monsters verkregen resultaten en moeten worden vermeden. Zie Literatuurverwijzing 16 in het gedeelte Literatuur van deze bijsluiting voor mogelijke interferenties die worden veroorzaakt door medicatie, ziekte of pre-analytische variabelen.

Monsterverbrenging

Onderzoeken naar monsterverbrenging op alle geteste AU-platforms tonen aan dat de overbrenging minder is dan de detectiegrens van de assay.

Stabiliteit van het reagens in het systeem

De reagentia zijn op alle AU-platforms 30 dagen stabiel.

Kalibratiestabiliteit

De kalibratiecurve is tot 30 dagen stabiel, zoals geverifieerd op de Beckman Coulter AU400 en tot 14 dagen zoals geverifieerd op de Beckman Coulter AU5800 & DxC 700 AU.

Monstertypes

De monsterverzamelbuisjes die zijn goedgekeurd voor gebruik zijn EDTA- en lithiumheparineplasmabuisjes, serum- en serumscheidingsbuisjes. Andere monsterverzamelbuisjes zijn niet getest.

Serum (verzameld in serum- of serumscheidingsbuisjes) en plasma (verzameld in kalium-EDTA- of lithiumheparinebuisjes) kan worden gebruikt voor de meting van homocysteïne. Het is de verantwoordelijkheid van de gebruiker om te controleren of de juiste buisjes worden gebruikt. Wij raden echter het onderling verwisselbare gebruik af van individuele patiëntresultaten van serum, gehepariniseerd plasma en EDTA plasma.²⁶ Daarnaast zijn matrixverschillen tussen serum- en serumscheidingsbuisjes en plasmabuisjes gemeld.¹⁸

AU-PLATFORM ASSAYPROTOCOLS – AU400, AU480, AU680, AU5800 en DxC 700 AU

Zorg dat de assayparameters precies overeenkomen met de onderstaande parameters.

AU400 – PROCESPARAMETERS

Test-nr. [*]	Naam [HCY]	Type [Ser.]	
Monstervolume:	[16,5] µL	Verdunningsmiddelvolume:	[0,0] µL
Voorverdunningsfactor:	[1]		
Reagens 1 volume:	[250] µL	Verdunningsmiddelvolume:	[0,0] µL
Reagens 2 volume:	[25] µL	Verdunningsmiddelvolume:	[0,0] µL
Golflengte pri:	[340] nm		
Golflengte sec:	[380] nm		
Reactiemethode:	RATE1		
Reactiehelling	[-]		
Punt 1	Eerst [15] Laatst [27]		
Punt 2	Eerst [] Laatst []		
Lineariteit	[100]%		
No-Lag-Time	[Nee]		
Min. OD		Max. OD	
L [-2,0]		H [2,5]	
Reagens OD-grens	Eerst L [] Laatst L []	Eerst H [] Laatst H []	
Dynamisch bereik:	L [2,0]	H [44,0]	
Correlatiefactor:	A [1,0]	B [0,0]	
Stabiliteitsperiode in het systeem:	[30]		
Kalibratie specifiek:			
	Punt	OD	Conc
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Kalibratietype:		[AA]
	Formule:	[Y=AX+B]	

*Gebruikgedefinieerd **Waarden op kalibratorflesjes invoeren

AU480 / AU680– PROCESPARAMETERS

Test-nr. [*]	Naam [HCY]	Type [Ser.]	
Monstervolume:	[10] µL	Verdunningsmiddelvolume:	[0,0] µL
Voorverdunningsfactor:	[1]		
Reagens 1 volume:	[155] µL	Verdunningsmiddelvolume:	[0,0] µL
Reagens 2 volume:	[16] µL	Verdunningsmiddelvolume:	[0,0] µL
Golflengte pri:	[340] nm		
Golflengte sec:	[380] nm		
Reactiemethode:	RATE1		
Reactiehelling	[-]		
Punt 1	Eerst [15] Laatst [27]		
Punt 2	Eerst [] Laatst []		
Lineariteit	[25]%		
No-Lag-Time	[Ja]		
Min. OD		Max. OD	
L [...]		H [...]	
Reagens OD-grens	Eerst L [-2,0] Laatst L [-2,0]	Eerst H [2,5] Laatst H [2,5]	
Dynamisch bereik:	L [2,0]	H [44,0]	
Correlatiefactor:	A [1,0]	B [0,0]	
Stabiliteitsperiode in het systeem:	[30]		
LIH invloed-check		[Nee]	
Kalibratie specifiek:			
	Punt	OD	Conc
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Kalibratietype:		[AA]
	Formule:	[Y=AX+B]	
Stabiliteit	Reagent blank [30] dagen	Kalibratie [14] dagen	

*Gebruikgedefinieerd **Waarden op kalibratorflesjes invoeren

AU5800- PROCESPARAMETERS

Test-nr. [*]	Naam [HCY]	Type [Ser.]	
Monstervolume:	[7,5] µL	Verdunningsmiddelvolume:	[0,0] µL
Voorverdunningsfactor:	[1]		
Reagens 1 volume:	[115] µL	Verdunningsmiddelvolume:	[0,0] µL
Reagens 2 volume:	[12] µL	Verdunningsmiddelvolume:	[0,0] µL
Golflengte pri:	[340] nm		
Golflengte sec:	[380] nm		
Reactiemethode:	RATE1		
Reactiehelling	[-]		
Punt 1	Eerst [15] Laatst [27]		
Punt 2	Eerst [] Laatst []		
Lineariteit	[25]%		
No-Lag-Time	[Ja]		
Min. OD		Max. OD	
L []		H []	
Reagens OD-grens	Eerst L [-2,0] Laatst L [-2,0]	Eerst H [2,5] Laatst H [2,5]	
Dynamisch bereik:	L [2,0]	H [44,0]	
Correlatiefactor:	A [1,0]	B [0,0]	
Stabiliteitsperiode in het systeem:		[30]	
LIH invloed-check		[Nee]	
Kalibratie specifiek:			
	Punt	OD	Conc
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Kalibratietype:		[AA]
	Formule:	[Y=AX+B]	
Stabiliteit	Reagent blank [30] dagen	Kalibratie [14] dagen	

*Gebruikgedefinieerd **Waarden op kalibratorflesjes invoeren













DxC 700 AU-ASSAY PROCESPARAMETERS

Naam test	Naam [HCY1G]	Reagens ID [225]	
Volume monster:	[10] µL	Verdunningsmiddel	[0,0] µL
Voorverdunningsfactor:	[1]		
Reagens 1 Volume (R1):	[155] µL	Verdunningsmiddel	[0,0] µL
Reagens 2 Volume (R2):	[16] µL	Verdunningsmiddel	[0,0] µL
Golflengte pri:	[340] nm		
Golflengte sec:	[380] nm		
Reactiemethode:	RATE1		
Reactiehelling	[-]		
Meetpunt-1	1st [15]	Laatste [27]	
Meetpunt-2	1e []	Laatste []	
Lineariteit	[25]%		
Lag-Time-Check	[Ja]		
Min. OD	[-2,0]	Max. OD	[3,0]
OD-grens reagens	1e C [-2,0] Laatste L [-2,0]	C [2,5] C [2,5]	
Analytisch meetbereik	C* [2,0]	C* [44,0]	
Correlatiefactor:	A [1]	B [0]	
Stabiliteitsperiode in het systeem:		[30]	
LIH invloed-check:		[Nee]	
Waarde/Vlag	[Waarde]		
Laag	[-9999999]	Hoog	[9999999]
Kritieke grenzen	Laag [-9999999]	Hoog [9999999]	Eenheid [µmol/l]
Decimale plaatsen	[1]		
Naam test:	HCY1G	HCY1G	[Serum]
Kalibratietype	[AA]	Formule	[Y=AX+B]
Tellingen	[2]		
Punt-1	[Cal0]	Conc [0]	Laag [9999999] Hoog [9999999]
Punt-1	[Cal28]	Conc [28]	Laag [9999999] Hoog [9999999]
Helling-check	[Geen]	Geavanceerde kalibratie-operatie	[Nee]
Stabiliteit blanco reagens	[30] Dag	[0] Uur	

* Waarden ingesteld om te werken in µmol

LITERATUUR

1. McCully KS. Vascular Pathology of Homocysteinemia: Implications for the Pathogenesis of Arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969;56:111-122
2. Malinow MR. Plasma Homocyst(e)ine and Arterial Occlusive Diseases: A Mini-Review. *Clin Chem* 1995;41:173-176
3. Ueland PM. Homocysteine Species as Components of Plasma Redox Thiol Status. *Clin Chem* 1995;41:340-342
4. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, *et al.* Prospective Study of Serum Total Homocysteine Concentration and Risk of Stroke in Middle-aged British Men. *The Lancet* 1995;346:1395-1398
5. Finkelstein JD. Methionine Metabolism in Mammals. *J Nutr Biochem* 1990;1:228-237
6. Mudd SH, Levy HL, Skovby F. Disorders of Transsulfuration. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, *et al.*, eds *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill, 1995;1279-1327
7. Clarke R, Daly L, Robinson K, *et al.* Hyperhomocysteinemia: An Independent Risk Factor for Vascular Disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155
8. Deloughery TG, Evans A, Sadeghi A, *et al.* Common Mutation in Methylenetetrahydrofolate Reductase. *Circulation* 1996;94:3074-3078
9. Schmitz C, Lindpaintner K, Verhoef P, *et al.* Genetic Polymorphism of Methylenetetrahydrofolate Reductase and Myocardial Infarction. *Circulation* 1996;94:1812-1814
10. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, *et al.* A Quantitative Assessment of Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Vascular Disease. *JAMA* 1995;274:1049-1057
11. Cattaneo M. Hyperhomocysteinemia, Artherosclerosis and Thrombosis. *Thromb Haemost* 1999;81:165-176
12. Ridker PM, Manson JE, Buring JE, *et al.* Homocysteine and Risk of Cardiovascular Disease Among Postmenopausal Women. *JAMA* 1999;281:1817-1821
13. Bostom AG, Silbershatz H, Rosenberg IH, *et al.* Nonfasting Plasma Total Homocysteine Levels and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortality in Elderly Framingham Men and Women. *Arch Intern Med* 1999;159:1077-1080
14. Guttormsen AB, Svarstad E, Ueland PM, *et al.* Elimination of Homocysteine from Plasma in Subjects with Endstage Renal Failure. *Irish J Med Sci* 1995;164 (Suppl. 15):8-9
15. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in End-stage Renal Disease: Prevalence, Etiology, and Potential Relationship to Arteriosclerotic Outcomes. *Kidney Int* 1997;52:10-20
16. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, *et al.* Total Homocysteine in Plasma or Serum: Methods and Clinical Applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1779
17. Ueland PM, Refsum H. Plasma Homocysteine, A Risk Factor for Vascular Disease: Plasma Levels in Health, Disease, and Drug Therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114:473-501
18. Fiskerstrand T, Refsum H, Kvalheim G, *et al.* Homocysteine and Other Thiols in Plasma and Urine: Automated Determination and Sample Stability. *Clin Chem* 1993;39:263-271
19. Nehler MR, Taylor LM Jr, Porter JM. Homocysteinemia as a Risk Factor for Atherosclerosis: A Review. *Cardiovascular Pathol* 1997;6:1-9
20. Lussier-Cacan S, Xhignesse M, Piolot A, *et al.* Plasma Total Homocysteine in Healthy Subjects: Sex-Specific Relation with Biological Traits. *Am J Clin Nutr* 1996;64:587-593
21. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, *et al.* Variability and Determinants of Total Homocysteine Concentrations in Plasma in an Elderly Population. *Clin Chem* 1998;44:102-107
22. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, *et al.* The Effect of Folic Acid Fortification on Plasma Folate and Total Homocysteine Concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-1454
23. Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M and Umekubo MA. Trends in Serum Folate after Food Fortification. *The Lancet* 1999;354:915-916
24. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, *et al.* Disturbed Homocysteine and Methionine Cycle Intermediates S-adenosylhomocysteine and S-adenosylmethionine are Related to Degree of Renal Insufficiency in Type 2 Diabetes. *Clin Chem* 2005;51:1-7
25. Obeid R, Kuhlmann MK, Kohler H, *et al.* Response of Homocysteine, Cystathionine, and Methylmalonic Acid to Vitamin Treatment in Dialysis Patients. *Clin Chem* 2005;51:196-201
26. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, *et al.* Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50(1):3-32
27. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Method Comparison and Bias Estimation using Patient Samples; Approved Guideline-Second Edition*. NCCLS document EP9-A2. Wayne, PA: NCCLS, 2002
28. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. NCCLS Document EP5-A2, Wayne, PA: NCCLS, 2004
29. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Protocols for the Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. NCCLS Document EP17-A. Wayne, PA: NCCLS, 2004.
30. Clinical Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI, 2005.

	<i>In vitro</i> diagnostisch medisch hulpmiddel		Bewaren bij 2-8 °C
	Productcode		Geproduceerd door
	Partijnummer		Op een donkere plaats bewaren
	100 tests		Reagens 1, 2
	Raadpleeg gebruiksaanwijzing		Kalibrator 0 µmol/L , kalibrator 28 µmol/L
	Uiterste gebruiksdatum		Axis-Shield Diagnostics Ltd., The Technology Park, Dundee, DD2 1XA, UK Tel: +44 (0) 1382 422000 Fax: +44 (0) 1382 422088
Rx Only	Uitsluitend voor gebruik op voorschrift van een arts		

Beckman Coulter en de AU zijn handelsmerken van Beckman Coulter, Inc. en in het USPTO zijn geregistreerd. Alle andere handelsmerken zijn het eigendom van hun respectieve eigenaars.

Ver: 2017/07
RPBL1068/R5