

(Vertrieb durch BECKMAN COULTER, nur für den Gebrauch durch medizinisches Fachpersonal auf BECKMAN COULTER AU Plattformen (AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500 AU** und DxC 700 AU))



Axis-Shield Diagnostics Ltd.
The Technology Park
Dundee DD2 1XA
Großbritannien
Tel.: +44 1382 422000
Fax: +44 1382 422088



DEUTSCH:

VERWENDUNGSZWECK

Der Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay ist für die quantitative *in-vitro*-Bestimmung des Gesamthomocysteins in Humanserum und -plasma vorgesehen. Das Produkt kann bei der Diagnose und Behandlung von Patienten eingesetzt werden, bei denen der Verdacht auf Hyperhomocysteinämie oder Homocystinurie besteht. **Nur für den Gebrauch durch medizinisches Fachpersonal.**

WARNHINWEIS: Proben von Patienten, die im Rahmen einer Arzneimitteltherapie mit S-Adenosylmethionin behandelt werden, können fälschlicherweise erhöhte Homocysteinspiegel aufweisen. Patienten, die mit Methotrexat, Carbamazepin, Phenytoin, Distickstoffmonoxid, Antikonvulsiva oder 6-Azauridin-Triacetat behandelt werden, können bedingt durch die Auswirkungen dieser Substanzen auf den Stoffwechselweg erhöhte Homocysteinspiegel aufweisen. Weitere Informationen unter **EINSCHRÄNKUNGEN DER ANWENDUNG** in dieser Packungsbeilage.

ZUSAMMENFASSUNG UND ERLÄUTERUNG DES TESTS

Homocystein (HCY) ist eine thiolhaltige Aminosäure, die bei der intrazellulären Demethylierung von Methionin gebildet wird. Homocystein gelangt in das Plasma, wo es hauptsächlich in seiner oxidierten Form und an Plasmaproteine gebunden in einem Gemisch aus Protein-HCY-Disulfid und Albumin zirkuliert (Protein-SS-HCY).¹⁻⁵ Es liegen kleinere Mengen von reduziertem Homocystein und Disulfid-Homocystein (HCY-SS-HCY) vor. Gesamthomocystein (tHCY) ist die Summe aller HCY-Spezies, die im Serum oder Plasma vorkommen (frei und proteingebunden). Homocystein wird zu Cystein oder zu Methionin verstoffwechselt. Über den Vitamin-B6-Transsulfurierungsweg wird Homocystein irreversibel zu Cystein abgebaut. Ein wesentlicher Teil des Homocysteins wird – hauptsächlich durch das folat- und cobalamin-abhängige Enzym Methionin-Synthase – zu Methionin remethyliert. Homocystein sammelt sich an und wird in das Blut ausgeschieden, wenn diese Reaktionen gehemmt werden.^{3,5} Stark erhöhte Konzentrationen von Gesamthomocystein kommen in Personen mit Homocystinurie vor, einer seltenen genetischen Störung des Enzyms, das an der Verstoffwechslung von Homocystein beteiligt ist. Patienten mit Homocystinurie sind geistig unterentwickelt und leiden an früh einsetzender Atherosklerose sowie arterieller und venöser Thromboembolie.^{2,6} Es kommen auch andere weniger schwerwiegende genetische Defekte vor, die zu leicht erhöhten Konzentrationen von Gesamthomocystein führen.⁷⁻⁹

Der Zusammenhang zwischen erhöhten Homocysteinspiegeln und kardiovaskulären Erkrankungen (HKE) war Gegenstand epidemiologischer Studien. In einer Metaanalyse von 27 dieser Studien mit mehr als 4000 Patienten wurde geschätzt, dass ein Anstieg des Gesamt-Homocysteins um 5 µmol/L mit einem Wahrscheinlichkeitsverhältnis für die koronare Herzkrankheit (KHK) von 1,6 (95%-Konfidenzintervall [KI], 1,4 bis 1,7) bei Männern und 1,8 (95%-KI 1,3 bis 1,9) bei Frauen verbunden war. Das Wahrscheinlichkeitsverhältnis für zerebrovaskuläre Erkrankungen betrug 1,5 (95%-KI 1,3 bis 1,9). Das mit einem Anstieg des Gesamthomocysteins um 5 µmol/l assoziierte Risiko war mit dem eines Anstiegs des Cholesterinspiegels um 0,5 mmol/l (20 mg/dl) identisch. Weiterhin wurde ein enger Zusammenhang mit der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit beobachtet.¹⁰

Ein als Hyperhomocysteinämie bezeichneter erhöhter Homocysteinspiegel geht mit einem erhöhten Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl von Veröffentlichungen zu prospektiven Studien, die den Zusammenhang zwischen Hyperhomocysteinämie und dem Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei anfangs gesunden Männern und Frauen untersuchten. Die Endpunkte basierten auf einem kardiovaskulären Ereignis wie z. B. akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall, KHK oder Tod. Die Ergebnisse von elf dieser eingebetteten Fall-Kontroll-Studien, die von Cattaneo¹¹ analysiert wurden, waren nicht eindeutig: Bei fünf der Studien wurde ein Zusammenhang mit dem Risiko festgestellt, bei sechs hingegen nicht. In einer in jüngerer Zeit durchgeführten prospektiven Studie wurde der Homocysteinspiegel postmenopausaler Frauen bestimmt, die an der Women's Health Study teilnahmen. Dabei wurden Proben von 122 Frauen, bei denen in der Folge kardiovaskuläre Ereignisse auftraten, auf Homocystein getestet und mit denen einer Kontrollgruppe von 244 Frauen verglichen, die hinsichtlich Alter und Raucherstatus vergleichbar waren. Die Frauen in der Kontrollgruppe blieben über den dreijährigen Nachsorgezeitraum erkrankungsfrei. Die Ergebnisse belegten, dass postmenopausale Frauen, die kardiovaskuläre Ereignisse entwickelten, einen signifikant höheren initialen Homocysteinspiegel aufwiesen. Bei den Frauen, deren Spiegel im obersten Quartil lag, bestand ein zweifach erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis beliebiger Art. Es wurde nachgewiesen, dass ein initial erhöhter Homocysteinspiegel einen unabhängigen Risikofaktor darstellt.¹² Des Weiteren wurde der Homocysteinspiegel von 1933 älteren Männern und Frauen des Teilnehmerkollektivs der Framingham Heart Study bestimmt und nachgewiesen, dass erhöhte Homocysteinspiegel unabhängig mit einer erhöhten Gesamtsterblichkeitsrate wie auch mit einer erhöhten Rate kardiovaskulär bedingter Sterblichkeit einhergehen.¹³

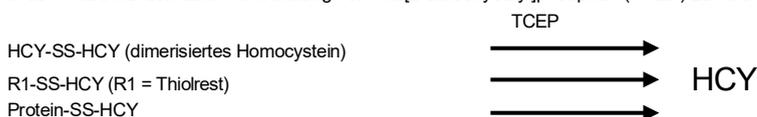
Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigen eine erhöhte Morbidität und Mortalität infolge atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Viele dieser Patienten weisen erhöhte Homocysteinspiegel auf. Bei diesen Patienten herrscht zwar ein Mangel an bestimmten der an der Verstoffwechslung von Homocystein beteiligten Vitamine, die erhöhten HCY-Spiegel sind jedoch hauptsächlich auf die beeinträchtigte Clearance von Homocystein aus dem Blut durch die Nieren zurückzuführen.^{14,15}

Wirkstoffe wie Methotrexat, Carbamazepin, Phenytoin, Distickstoffmonoxid und 6-Azauridintriacetat stören den HCY-Stoffwechsel und können zu erhöhten HCY-Spiegeln führen.¹⁶

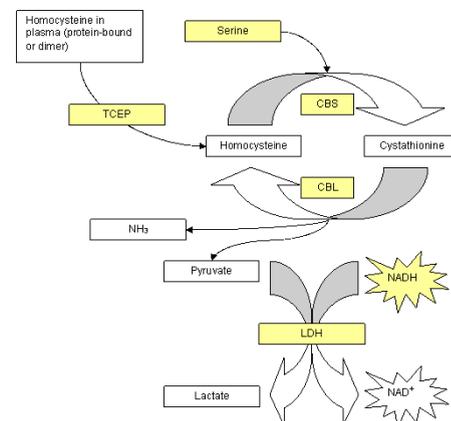
TESTPRINZIP

Gebundenes oder dimerisiertes Homocystein (oxidierte Form) wird zu freiem Homocystein reduziert, das dann in einer durch Cystathionin-Beta-Synthase (CBS) katalysierten Reaktion mit Serin zu Cystathionin reagiert. Cystathionin wird wiederum durch Cystathionin-Beta-Lyase (CBL) zu Homocystein Pyruvat und Ammoniak abgebaut. Pyruvat wird dann durch Lactatdehydrogenase (LDH) zu Lactat umgewandelt, wobei Nicotinamidadenindinukleotid (NADH) als Coenzym fungiert. Die Rate der Umwandlung von NADH in NAD⁺ ist direkt proportional zur Homocysteinkonzentration (D A340 nm).

Reduktion: Dimerisiertes Homocystein, gemischtes Disulfid und proteingebundene Formen von HCY in der Probe werden durch Anwendung von Tris[2-carboxyethyl]phosphan (TCEP) zu freiem HCY reduziert.



Enzymatische Umwandlung: Freies HCY wird durch Anwendung von Cystathionin-Beta-Synthase und einen Serin-Überschuss in Cystathionin umgewandelt. Cystathionin wiederum wird zu Homocystein, Pyruvat und Ammoniak abgebaut. Pyruvat wird mittels Lactatdehydrogenase mit NADH als Coenzym in Lactat umgewandelt. Die Rate der Umwandlung von NADH in NAD⁺ (Δ A340 nm) ist direkt proportional zur Homocysteinkonzentration.



ZUSÄTZLICHE INFORMATIONEN

Da Beckman Coulter das Reagenz nicht herstellt und keine Qualitätskontrollen oder anderen Tests an einzelnen Chargen durchführt, übernimmt Beckman Coulter für die Qualität der erhaltenen Daten, die von den Leistungsdaten des Reagenzes, etwaigen Variationen zwischen den Reagenzchargen oder vom Hersteller vorgenommenen Protokolländerungen beeinflusst werden kann, keine Verantwortung.

TECHNISCHER SUPPORT

- Für technischen Support wenden Sie sich an Ihre Beckman Coulter Vertretung vor Ort.
- Bei Versandschäden – Benachrichtigen Sie das Beckman Coulter Clinical Support Center, wenn dieses Produkt bei Erhalt beschädigt ist.
- Gebrauchsanleitungen (einschließlich Übersetzungen und Parameter für die Vermeidung von Kreuzkontaminationen) finden Sie unter www.homocysteine.org.uk/BCI

BESTELLINFORMATIONEN UND KOMPONENTEN DES KITS

Unter den folgenden Bestellnummern können Sie Materialien bei Ihrer Beckman Coulter Vertretung vor Ort nachbestellen:

Artikelnummer	Beschreibung	Zusammensetzung	Gefahr
B08176	REAG 1 – 1 x 30 ml farblose, geruchlose Flüssigkeit	NADH (0,47 mM), LDH (38 kU/l), Serin (0,76 mM), Trizma-Base 1–10 %, Trizma-Hydrochlorid 1–10 %, Natriumazid < 1 %. Reduktionsmittel (TCEP: 2,9 mM) Gebrauchsfertig	  
	REAG 2 - 1 x 5 ml Blassgelbe, geruchlose Flüssigkeit	Zyklusenzyme CBS (0,748 kU/l) und CBL (16,4 kU/l) Natriumazid < 1 %. Gebrauchsfertig	
	CAL 0 µM – 1 x 3,0 ml (Blaue Kappe) Farb- und geruchlose Flüssigkeit	Wässrige Homocystein- Leerprobe (0 µmol/l). Gebrauchsfertig	
	CAL 28 µM – 1 x 3,0 ml (Rote Kappe) Farb- und geruchlose Flüssigkeit	Wässrige Homocysteinlösung (28 µmol/l). Gebrauchsfertig	

Die Kalibratoren werden gravimetrisch hergestellt und sind auf NIST SRM 1955 rückverfolgbar (bestätigt durch HPLC-Messung). Die jeweiligen Werte sind auf den Etiketten aufgedruckt (0 µmol/l und 28 µmol/l).

Beckman Coulter bietet auch ein Homocystein-Kontrollen-Kit (**Bestell-Nr. B08177**) mit den Kontrollen „Niedrig“, „Mittel“ und „Hoch“ für die Verwendung mit dem Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay an.

LAGERUNG UND TRANSPORT VON REAGENZIEN



- Die Kit-Komponenten bei 2 °C bis 8 °C lagern und bis zu dem auf den Etiketten aufgedruckten Verfallsdatum verbrauchen. Keine abgelaufenen Reagenzien verwenden.
- Benachrichtigen Sie bitte das Beckman Coulter Clinical Support Center, wenn dieses Produkt bei Erhalt beschädigt ist.
- Die Reagenzien können bis zum Ablauf des auf den Etiketten aufgedruckten Verfallsdatums mehrmals verwendet werden. Die Reagenzien **müssen** zwischen den Anwendungen wieder bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.
- Reagenzien mit unterschiedlichen Chargennummern der Reagenzkits dürfen nicht miteinander vermischt werden.
- REAGENZIEN NICHT EINFRIEREN.
- Reagenzien vor Lichteinfall schützen.
- Kontaminierung der Reagenzien vermeiden. Bei jedem Pipettieren eines Reagenz oder einer Probe eine neue Einmalpipettenspitze verwenden.
- Lagerung im Instrument. In das System eingesetzt können die Reagenzien in allen AU-Plattformen (AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500 AU** Und DxC 700 AU) für bis zu 30 Tage gelagert werden.
- Die Reagenzien dürfen keine Partikel aufweisen. Beim Auftreten einer Trübung müssen sie entsorgt werden.

TESTVERFAHREN

- Das Analysesystem dem geeigneten gerätespezifischen Protokoll entsprechend programmieren.
- Das System mit den benötigten Reagenzien und Proben bestücken.
- Den Assay durchführen.

WARNHINWEISE UND VORSICHTSMASSNAHMEN

Nur für die In-vitro-Diagnostik geeignet.

- Die Anweisungen in diesem Merkblatt – insbesondere zu Handhabung und Lagerungsbedingungen – sind auf das Genaueste zu befolgen.
- Reagenz 1 und Reagenz 2 enthalten Natriumazid, das unter Bildung hochexplosiver Metallazide mit Blei- und Kupferrohren reagieren kann. Bei der Entsorgung mit großen Mengen Wasser nachspülen, um die Bildung von Aziden zu vermeiden.
- Sicherheitsdatenblätter für alle in diesem Kit enthaltenen gefährlichen Komponenten sind auf Anfrage vom Hersteller Axis-Shield Diagnostics Ltd. erhältlich.

Achtung: Laut US-Bundesgesetz ist der Verkauf von in den USA anwendbaren Produkten nur Ärzten oder auf ärztliche Anordnung hin gestattet.

Produktidentifikator: FHRW110	Handelsname	REAGENZ 1
	Gefahrstoff	NATRIUMAZID (EINECS: 247-852-1, CAS: 26628-22-8) ETHANOL (CAS: 64-17-5)
Klassifizierung		Flam. Liq. 3 H226 Flüssigkeit und Dampf entzündbar
Gefahrenpiktogramm		
Signalwort		WARNUNGEN
Gefahrenhinweis		H226 Flüssigkeit und Dampf entzündbar.
Sicherheitshinweise		
Prävention		P210 Von Hitze, heißen Oberflächen, Funken, offenen Flammen und anderen Zündquellen fernhalten. Nicht rauchen. P233 Behälter dicht verschlossen halten. P240 Behälter und zu befüllende Anlage erden. P241 Explosionsgeschützte [elektrische Geräte/Lüftungsanlagen/Beleuchtungsanlagen] Anlagen verwenden. P242 Funkenarmes Werkzeug verwenden. P243 Maßnahmen gegen elektrostatische Entladungen treffen. P273 Freisetzung in die Umwelt vermeiden. P280 Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz tragen. P403+P235 An einem gut belüfteten Ort aufbewahren. Kühl halten.
Reaktion		P303+P361+P353 BEI BERÜHRUNG MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle kontaminierten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen [oder duschen]. P370+P378 Bei Brand: CO ₂ , Pulver oder Wasserspray zum Löschen verwenden.
Entsorgung		P501 Abfälle und Behälter müssen in gesicherter Weise der Entsorgung zugeführt werden.

Produktidentifikator: FHRW130	Handelsname	REAGENZ 2
	Gefahrstoff	NATRIUMAZID (EINECS: 247-852-1, CAS: 26628-22-8)
Klassifizierung		nicht klassifiziert
Gefahrenpiktogramm		keine
Signalwort		keine
Gefahrenhinweis		H226 Flüssigkeit und Dampf entzündbar.
Sicherheitshinweise		
Prävention		keine
Reaktion		keine
Entsorgung		keine

ENTNAHME UND HANDHABUNG VON PROBEN

- Für die Bestimmung des Homocysteinspiegels können Serum (in Serum- oder Serumentrennröhrchen abgenommen) und Plasma (in Kalium-EDTA- oder Lithium-Heparin-Röhrchen abgenommen) verwendet werden.
Es wird jedoch nicht empfohlen, die Ergebnisse einzelner Patienten von Serum, heparinisiertem Plasma und EDTA-Plasma miteinander zu vermischen.²⁶ Darüber hinaus wurden zwischen Serum-, Serumentrennröhrchen und Plasmaröhrchen Matrixunterschiede festgestellt.¹⁸
Die Proben sind wie folgt zu verarbeiten, um den durch die Erythrozyten-Synthese bedingten Anstieg der Homocysteinkonzentration auf ein Minimum zu beschränken:
 - Alle Proben (Serum und Plasma) nach der Abnahme und vor der Verarbeitung auf Eis stellen. Serum gerinnt u. U. langsamer und das Volumen kann abnehmen.¹⁶
 - Alle Proben können vor dem Trennen durch Zentrifugieren maximal 6 Stunden lang auf Eis gelagert werden.¹⁶
 - Erythrozyten durch Zentrifugieren vom Serum oder Plasma trennen und in einen Probenbecher oder einen anderen sauberen Behälter überführen.**Hinweis:** Proben, die nicht sofort auf Eis gestellt werden, können eine um 10 % bis 20 % höhere Homocysteinkonzentration aufweisen.¹⁷
- Wenn der Assay innerhalb von 2 Wochen nach der Abnahme durchgeführt wird, sind die Proben bei 2 °C bis 8 °C zu lagern. Vergehen bis zum Test mehr als 2 Wochen, müssen die Proben bei -20 °C oder tieferen Temperaturen gelagert werden. Proben, die bei -20 °C gelagert werden, sind erwiesenermaßen bis zu 8 Monate lang stabil.^{16,18}
- Der Anwender muss sicherstellen, dass für den Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay der (die) richtige(n) Probentyp(en) verwendet wird (werden).
- Alle Proben (einschließlich Kalibratoren und Kontrollen) auf Blasen untersuchen. Etwaige Blasen vor der Analyse entfernen.
- Proben, die Partikel enthalten (Fibrin, Erythrozyten und andere Partikel), sowie sichtbar lipämische Proben dürfen mit dem Assay nicht untersucht werden. Die von derartigen Proben stammenden Ergebnisse können falsch sein.
- Die Proben nach dem Auftauen durch Mischen auf dem Vortexer mit niedriger Drehzahl oder durch **behutsames** Umdrehen gründlich mischen, um konsistente Ergebnisse zu gewährleisten. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen vermeiden. Proben mit suspendierten Partikeln, Erythrozyten oder Trübungen müssen vor dem Testen zentrifugiert werden.

ERGEBNISSE

Ergebnisse werden in µmol/l berichtet. Proben mit einer Konzentration von mehr als 44 µmol/l müssen nach Bedarf im Verhältnis 1:2 (Probe/Kalibrator) oder 1:9 (Probe/Kalibrator) mit Kalibrator 0 µmol/l verdünnt werden. Es ist sicherzustellen, dass die Ergebnisse mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert werden.

ERWARTETE WERTE

Referenzbereich: Der Referenzbereich ist von jedem Labor entsprechend der Eigenschaften der zu untersuchenden Population selbst festzulegen. Bis das Labor selbst genügend Proben analysiert hat, um einen eigenen Referenzbereich festzulegen, können die folgenden Daten als vorübergehende Referenz verwendet werden. Die HCY-Konzentration im Plasma oder Serum variiert bei gesunden Personen mit dem Alter, dem Geschlecht, der geographischen Region und genetischen Faktoren. In der Fachliteratur finden sich Referenzwerte für erwachsene Männer und Frauen zwischen 5 und 15 µmol/l, wobei die Werte bei Männern höher sind als bei Frauen und die Werte bei postmenopausalen Frauen höher sind als bei prämenopausalen Frauen.^{16,19,20} Die HCY-Werte nehmen mit dem Alter normalerweise zu, so dass der Referenzbereich bei älteren Menschen (> 60 Jahre) 5 - 20 µmol/l beträgt.²¹ In Ländern mit Programmen zur Folsäureanreicherung wurden niedrigere HCY-Konzentrationen nachgewiesen.^{22,23}

Messbereich: Der Messbereich des Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assays reicht von 2 bis 44 µmol/l.

ANWENDUNGSGRENZEN

1. Für die in-vitro-Diagnostik. Nur für den Gebrauch durch medizinisches Fachpersonal.
2. Der lineare Bereich des Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assays reicht auf den AU-Plattformen bei Beachtung der Anwendungshinweise von 2 bis 44 µmol/l. Proben mit einer Konzentration von > 44 µmol/l müssen je nach Konzentration im Verhältnis 1:2 (Probe/Kalibrator) oder 1:9 (Probe/Kalibrator) mit Kalibrator 0 µmol/l verdünnt werden.
3. Die Reagenzien müssen klar sein. Getrübte Reagenzien müssen entsorgt werden.
4. Gemeinsam mit Homocystein wird auch Cystathionin gemessen, jedoch hat der Cystathionin-Spiegel in der allgemeinen Population nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf das Messergebnis (0,065 bis 0,3 µmol/l). In sehr seltenen Fällen, bei terminaler Nierenerkrankung und bei Patienten mit schweren Stoffwechselstörungen, können die Cystathionin-Spiegel stark ansteigen und in stark ausgeprägten Fällen Störungen von über 20 % verursachen.^{24,25}
5. Carbamazepin, Methotrexat, Phenytoin, Distickstoffmonoxid oder 6-Azauridintriacetat können die Homocysteinkonzentration beeinflussen.¹⁶
6. Hinweis: Proben von Patienten, die im Rahmen einer Arzneimitteltherapie mit S-Adenosylmethionin behandelt werden, können fälschlicherweise erhöhte Homocysteinspiegel aufweisen. Patienten, die mit Methotrexat, Carbamazepin, Phenytoin, Distickstoffmonoxid, Antikonvulsiva oder 6-Azauridin-Triacetat behandelt werden, können bedingt durch die Auswirkungen dieser Substanzen auf den Stoffwechselweg erhöhte Homocysteinspiegel aufweisen.
7. Proben, die Partikel enthalten (Fibrin, Erythrozyten und andere Partikel), sowie sichtbar lipämische Proben dürfen mit dem Assay nicht untersucht werden. Die von derartigen Proben stammenden Ergebnisse können falsch sein.
8. Einschränkungen: Eine Verschleppung (über Reagenziensonde/-mischer oder Reaktionsküvette) von Hydroxylamin (in bestimmten Eisenreagenzien auftretend) kann falsch niedrige Resultate zur Folge haben. In den meisten Fällen (einschließlich dem Beckman Coulter UIBC-Reagenz Bestellnr. OSR 1205, das Hydroxylamin enthält) sind Routine-Spülverfahren nicht ausreichend, um dieses Problem zu eliminieren. Beachten Sie hinsichtlich der Vermeidung einer Verschleppung auf AU-Systeme das Axis Shield Kontaminationsvermeidungsprotokoll. Stellen Sie sicher, dass die geeigneten Kontaminationsvermeidungsparameter implementiert wurden. Der Axis-Shield Kundendienst stellt auf Anfrage Analyser-spezifische Kontaminationsvermeidungsparameter bereit.
9. Ethanol Dampf kann aus dem Homocystein REAG 1 -Reagenz austreten, wenn es sich im Reagenzkarussell der BECKMAN COULTER AU-Analysegeräte befindet. Vermeiden Sie die Verwendung von Ethanolreagenzien zusammen mit Homocystein, um eine mögliche Kontamination durch atmosphärische Mittel zu vermeiden.
10. **Nicht für die Anwendung bei pädiatrischen Patienten getestet.**

LEISTUNGSDATEN

BASIEREND AUF MESSUNGEN, DIE AUF BECKMAN COULTER AU PLATTFORMEN GENERIERT WURDEN – AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500 AU** UND **DxC 700 AU**

Genauigkeit

An Plasmaproben von augenscheinlich gesunden Erwachsenen wurde eine Korrelationsstudie durchgeführt. Alle Proben wurden mit dem Liquid Stable (LS) 2-Part Homocystein Reagent gemäß CLSI (formell NCCLS) Dokument EP9-A2²⁷ oder CLSI Dokument EP9-A3³¹ analysiert. Alle Ergebnisse werden unter Verwendung eines 95%-Konfidenzintervalls beschrieben. Diese Studie kam zu den folgenden Ergebnissen (zusätzlich angegeben: Probenbereiche):

Vergleichsmethode	Beckman Coulter AU400 / Catch Liquid Stable	Beckman Coulter AU480 / AU400	Beckman Coulter AU680 / AU400	Beckman Coulter AU5800 / AU400	Beckman Coulter DxC 500 AU / AU480	Beckman Coulter DxC 700 AU / AU400
Verwendetes CLSI-Dokument	EP9-A2	EP9-A2	EP9-A2	EP9-A2	EP9-A3	EP9-A2
Anzahl der Proben	94	99	98	99	105	94
Steigung der Regressionsgeraden	0,99	0,97	0,97	0,98	0,98	0,99
Y-Achsenabschnitt	0,17	-0,68	-0,22	-0,75	0,40	0,67
Korrelationskoeffizient	1,00	1,00	1,00	1,00	0,98	1,00
Probenbereich	6,5–49,0	8,5–45,1	8,5–45,1	8,5–45,1	3,1–41,3	5,8–45,9

Genauigkeit

Es wurden Studien auf den AU-Plattformen (AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500 AU** und DxC 700 AU) mit Anleitung aus dem CLSI (formell NCCLS) Dokument durchgeführt EP5-A2²⁸ oder **CLSI-Dokument EP5-A3³²**. An jedem System wurden unter Verwendung von zwei Reagenzchargen an zwei unterschiedlichen Zeitpunkten pro Tag mindestens fünf Tage lang drei HCY-Kontrollen und drei Humanplasmaproben in Doppelbestimmung getestet. Die Ergebnisse sind nachstehend zusammengefasst:

Beckman Coulter AU400

Probe	n	Reagenziencharge	Mittel	innerhalb eines Analyselaufs		zwischen Läufen		Gesamt	
				SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK
Kontrolle Niedrig	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
Kontrolle Mittel	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
Kontrolle Hoch	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
Probe 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
Probe 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
Probe 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

Probe	n	Reagenziencharge	Mittel	innerhalb eines Analyselaufs		zwischen Läufen		Gesamt	
				SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK
Kontrolle Niedrig	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
Kontrolle Mittel	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
Kontrolle Hoch	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
Probe 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
Probe 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
Probe 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

Probe	n	Reagenziencharge	Mittel	innerhalb eines Analyselaufs		zwischen Läufen		Gesamt	
				SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK
Kontrolle Niedrig	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
Kontrolle Mittel	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
Kontrolle Hoch	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
Probe 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
Probe 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
Probe 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

Probe	n	Reagenziencharge	Mittel	innerhalb eines Analyselaufs		zwischen Läufen		Gesamt	
				SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK
Kontrolle Niedrig	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
Kontrolle Mittel	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
Kontrolle Hoch	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
Probe 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
Probe 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
Probe 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 500 AU

Probe	n	Reagenziencharge	Mittel	innerhalb eines Analyselaufs		zwischen Läufen		Gesamt	
				SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK
Kontrolle Niedrig	80	1	5,83	0,14	2,3 %	0,29	5,0 %	0,29	4,9 %
	80	2	6,46	0,15	2,3 %	0,38	5,9 %	0,38	5,8 %
Kontrolle Mittel	80	1	11,60	0,14	1,2 %	0,54	4,7 %	0,53	4,6 %
	80	2	11,92	0,21	1,7 %	0,51	4,2 %	0,48	4,1 %
Kontrolle Hoch	80	1	23,59	0,24	1,0 %	0,63	2,7 %	0,62	2,6 %
	80	2	24,24	0,24	1,0 %	0,75	3,1 %	0,74	3,0 %
Probe P1	80	1	9,63	0,36	3,7 %	0,49	5,1 %	0,44	4,5 %
	80	2	9,39	0,18	2,0 %	0,46	4,9 %	0,45	4,8 %
Probe P2	80	1	30,01	0,63	2,1 %	1,01	3,3 %	0,94	3,1 %
	80	2	28,09	0,28	1,0 %	0,87	3,1 %	0,86	3,1 %
Probe P3	80	1	40,53	1,14	2,8 %	1,61	4,0 %	1,44	3,6 %
	80	2	37,18	0,33	0,9 %	1,13	3,0 %	1,11	3,0 %

Beckman Coulter DxC 700 AU

Probe	n	Reagenziencharge	Mittel	innerhalb eines Analyselaufs		zwischen Läufen		Gesamt	
				SD	%VK	SD	%VK	SD	%VK
Kontrolle Niedrig	80	1	6,96	0,1	1,7	0,0	0,0	0,3	5,1
	80	2	6,79	0,1	2,1	0,1	1,6	0,3	4,8
Kontrolle Mittel	80	1	13,03	0,1	1,1	0,0	0,0	0,4	3,0
	80	2	12,76	0,2	1,4	0,0	0,0	0,4	3,6
Kontrolle Hoch	80	1	26,38	0,2	0,9	0,0	0,0	0,6	2,4
	80	2	26,19	0,2	0,8	0,1	0,5	0,6	2,7
Probe P1	80	1	10,76	0,2	2,2	0,2	1,7	0,4	3,9
	80	2	10,65	0,2	2,2	0,2	2,2	0,4	4,1
Probe P2	80	1	28,90	0,5	1,5	0,2	0,6	0,7	2,5
	80	2	28,67	0,5	1,6	0,3	1,1	0,8	2,8
Probe P3	80	1	37,78	0,5	1,2	0,2	0,6	0,9	2,2
	80	2	37,90	0,6	1,5	0,0	0,0	1,0	2,6

Linearität der Verdünnung

Die Linearität der Verdünnung des Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assays auf den Beckman AU-Plattformen ergibt eine prozentuale Wiederfindung von $100 \pm 10 \%$ für alle Proben über den gesamten Bereich des Assays. Proben mit einer Konzentration über $44 \mu\text{mol/l}$ zeigen nach Verdünnung in den Messbereich des Assays eine **mittlere Wiederfindung** von $100 \% \pm 11 \%$ aller erwarteten Ergebnisse.

Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LOD) jedes einzelnen Systems wurde in Übereinstimmung mit dem CLSI-Dokument (früher NCCLS) EP17-A²⁹ oder EP17-A2³³* bestimmt. Die LOD-Werte ($\mu\text{mol/l}$) sind nachstehend tabellarisch aufgeführt:

Beckman Coulter AU400	Beckman Coulter AU480	Beckman Coulter AU680	Beckman Coulter AU5800	Beckman Coulter DxC 500 AU*	Beckman Coulter DxC 700 AU
0,33	0,39	0,54	0,59	0,89	1,04

*CLSI-Dokument EP17-A2

Analytische Spezifität

Die analytische Spezifität für die in der folgenden Tabelle aufgeführten Störsubstanzen wurde ausschließlich auf dem Beckman Coulter AU400 bestimmt (in Übereinstimmung mit CLSI-Dokument EP7-A2³⁰):

Störsubstanz	Störsubstanz Konzentration	%uale Interferenz
Bilirubin	20 mg/dl	$\leq +10$
Hämoglobin	500 mg/dl	$\leq +10$
Rote Blutkörperchen	0,4 %	$\leq +10$
Triglycerid	500 mg/dl	$\leq +10$
Glutathion	1000 $\mu\text{mol/l}$	$\leq +10$
Methionin	800 $\mu\text{mol/l}$	$\leq +10$
L-Cystein	200 $\mu\text{mol/l}$	$\leq +10$
Pyruvat	1250 $\mu\text{mol/l}$	$\leq +10$

Keine dieser Substanzen führte zu einer signifikanten Störung des Assays.

Proben mit erhöhtem Proteinspiegel zeigen im Vergleich zu Ergebnissen, die mit normalen Proben gewonnen wurden, Abweichungen $> 10 \%$ und müssen vermieden werden. Informationen zu möglichen Störungen durch Arzneimittel, Erkrankungen oder präanalytische Variablen entnehmen Sie Literaturverweis 16 im Abschnitt „Quellenangaben“ dieser Packungsbeilage.

Probenverschleppung

Auf allen AU-Plattformen durchgeführte Studien zur Probenverschleppung haben gezeigt, dass die Verschleppung unter der Nachweisgrenze des Assays liegt.

Reagenzstabilität im System

Die Reagenzien sind in allen AU-Plattformen für 30 Tage stabil.

Kalibrierungsstabilität

Die Kalibrierungskurve ist gemäß Verifizierung auf dem Beckman Coulter AU400 bis zu 30 Tage und gemäß Verifizierung auf dem Beckman Coulter AU5800, **DxC 500 AU** und DxC 700 AU bis zu 14 Tage stabil.

Probentypen

Zu den Probenabnehmerröhrchen, die für den Gebrauch getestet wurden, gehören EDTA- und Lithium-Heparin-Plasmaröhrchen sowie Serum- und Serumentrennröhrchen. Andere Probenentnahmeröhrchen wurden nicht getestet.

Für die Bestimmung des Homocysteinspiegels können Serum (in Serum- oder Serumentrennröhrchen abgenommen) und Plasma (in Kalium-EDTA- oder Lithium-Heparin-Röhrchen abgenommen) verwendet werden. Der Anwender hat sicherzustellen, dass der richtige Röhrchentyp verwendet wird. Es wird jedoch nicht empfohlen, die Ergebnisse einzelner Patienten von Serum, heparinisiertem Plasma und EDTA-Plasma miteinander zu vermischen.²⁶ Darüber hinaus wurden zwischen Serum-, Serumentrennröhrchen und Plasmaröhrchen Matrixunterschiede festgestellt.¹⁸

ASSAY-PROTOKOLLE FÜR AU-PLATTFORMEN – AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500 AU** und DxC 700 AU

Stellen Sie sicher, dass die Assay-Parameter exakt mit den im Folgenden aufgeführten Parametern übereinstimmen.

AU400 – VERFAHRENSPARAMETER

Test-Nr. [*]	Name [HCY]	Typ [Ser.]	
Probenvolumen:	[16,5] µl	Verdünnungsmittelvolumen:	[0,0] µl
Vorverdünnungsfaktor:	[1]		
Volumen Reagenz 1:	[250] µl	Verdünnungsmittelvolumen:	[0,0] µl
Volumen Reagenz 2:	[25] µl	Verdünnungsmittelvolumen:	[0,0] µl
Wellenlänge primär:	[340] nm		
Wellenlänge sekundär:	[380] nm		
Reaktionsmethode:	RATE1		
Steigung der Reaktion	[-]		
Punkt 1	Erster [15] Letzter [27]		
Punkt 2	Erster [] Letzter []		
Linearität	[100] %		
Keine-Verzögerung-Zeit	[Nein]		
Min. OD		Max. OD	
L [-2,0]		H [2,5]	
Reagenz-OD-Grenze	Erste L [] Letzte L []	Erste H [] Letzte H []	
Dynamischer Bereich:	L [2,0]	H [44,0]	
Korrelationsfaktor:	A [1,0]	B [0,0]	
Stabilitätsdauer im System:		[30]	
Kalibrierungsspezifikationen:			
	Punkt	OD	Konz.
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Kalibrierungstyp:		AA
	Formel:	[Y=AX+B]	

*Anwenderdefiniert **Werte auf Kalibratorfläschchen eingeben

AU480 / AU680 – VERFAHRENSPARAMETER

Test-Nr. [*]	Name [HCY]	Typ [Ser.]	
Probenvolumen:	[10] µl	Verdünnungsmittelvolumen:	[0,0] µl
Vorverdünnungsfaktor:	[1]		
Volumen Reagenz 1:	[155] µl	Verdünnungsmittelvolumen:	[0,0] µl
Volumen Reagenz 2:	[16] µl	Verdünnungsmittelvolumen:	[0,0] µl
Wellenlänge primär:	[340] nm		
Wellenlänge sekundär:	[380] nm		
Reaktionsmethode:	RATE1		
Steigung der Reaktion	[-]		
Punkt 1	Erster [15] Letzter [27]		
Punkt 2	Erster [] Letzter []		
Linearität	[25] %		
Keine-Verzögerung-Zeit	[Ja]		
Min. OD		Max. OD	
L [...]		H [...]	
Reagenz-OD-Grenze	Erster L [-2,0] Letzter L [-2,0]	Erster H [2,5] Letzter H [2,5]	
Dynamischer Bereich:	L [2,0]	H [44,0]	
Korrelationsfaktor:	A [1,0]	B [0,0]	
Stabilitätsdauer im System:		[30]	
LIH-Einflussprüfung		[Nein]	
Kalibrierungsspezifikationen:			
	Punkt	OD	Konz.
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Kalibrierungstyp:		[AA]
	Formel:	[Y=AX+B]	
Stabilität	Reagenz Leerprobe [30] Tage	Kalibrierung [14] Tage	

*Anwenderdefiniert **Werte auf Kalibratorfläschchen eingeben

AU5800 – VERFAHRENSPARAMETER

Test-Nr. [*]	Name [HCY]	Typ [Ser.]	
Probenvolumen:	[7,5] µl	Verdünnungsmittelvolumen:	[0,0] µl
Vorverdünnungsfaktor:	[1]		
Volumen Reagenz 1:	[115] µl	Verdünnungsmittelvolumen:	[0,0] µl
Volumen Reagenz 2:	[12] µl	Verdünnungsmittelvolumen:	[0,0] µl
Wellenlänge primär:	[340] nm		
Wellenlänge sekundär:	[380] nm		
Reaktionsmethode:	RATE1		
Steigung der Reaktion	[-]		
Punkt 1	Erster [15] Letzter [27]		
Punkt 2	Erster [] Letzter []		
Linearität	[25] %		
Keine-Verzögerung-Zeit	[Ja]		
Min. OD		Max. OD	
L []		H []	
Reagenz-OD-Grenze	Erster L [-2,0] Letzter L [-2,0]	Erster H [2,5] Letzter H [2,5]	
Dynamischer Bereich:	L [2,0]	H [44,0]	
Korrelationsfaktor:	A [1,0]	B [0,0]	
Stabilitätsdauer im System:		[30]	
LIH-Einflussprüfung		[Nein]	
Kalibrierungsspezifikationen:			
	Punkt	OD	Konz.
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Kalibrierungstyp:		[AA]
	Formel:	[Y=AX+B]	
Stabilität	Reagenz Leerprobe [30] Tage	Kalibrierung [14] Tage	

*Anwenderdefiniert **Werte auf Kalibratorfläschchen eingeben

DxC 500 AU- VERFAHRENSPARAMETER

Test-Nr. [*]	Name [HCY]	Typ [Ser.]	
Probenvolumen:	[10] µl	Verdünnungsmittelvolumen:	[0,0] µl
Vorverdünnungsfaktor:	[1]		
Volumen Reagenz 1:	[155] µl	Verdünnungsmittelvolumen:	[0,0] µl
Volumen Reagenz 2:	[16] µl	Verdünnungsmittelvolumen:	[0,0] µl
Wellenlänge primär:	[340] nm		
Wellenlänge sekundär:	[380] nm		
Reaktionsmethode:	RATE1		
Steigung der Reaktion	[-]		
Punkt 1	Erster [15] Letzter [27]		
Punkt 2	Erster [] Letzter []		
Linearität	[25] %		
Keine-Verzögerung-Zeit	[Ja]		
Min. OD		Max. OD	
L [-2,0]		H [2,5]	
Reagenz-OD-Grenze	Erster L [-2,0] Letzter L [-2,0]	Erster H [2,5] Letzter H [2,5]	
Dynamischer Bereich:	L [2,0]	H [44,0]	
Korrelationsfaktor:	A [1,0]	B [0,0]	
Stabilitätsdauer im System:		[30]	
LIH-Einflussprüfung		[Nein]	
Kalibrierungsspezifikationen:			
	Punkt	OD	Konz.
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[28]
	Kalibrierungstyp:		[AA]
	Formel:	[Y=AX+B]	
Stabilität	Reagenz Leerprobe [30] Tage	Kalibrierung [14] Tage	

Werte für die Arbeit in µmol festgelegt *Anwenderdefiniert

DxC 700 AU – PARAMETER DES TESTVERFAHRENS

Testbezeichnung:	Name [HCY1G]	Reagenz-ID [225]	
Probenvolumen:	[10] µl	Verdünnungsmittel	[0,0] µl
Vorverdünnungsfaktor:	[1]		
Volumen Reagenz 1 (R1):	[155] µl	Verdünnungsmittel	[0,0] µl
Volumen Reagenz 2 (R2):	[16] µl	Verdünnungsmittel	[0,0] µl
Wellenlänge primär:	[340] nm		
Wellenlänge sekundär:	[380] nm		
Reaktionsmethode:	RATE1		
Steigung der Reaktion	[-]		
Messpunkt -1	Erster [15]	Letzter [27]	
Messpunkt -2	Erster []	Letzter []	
Linearität	[25] %		
Prüfung der Verzögerungszeit	[Ja]		
Min. OD	[-2,0]	Max. OD	[3,0]
Reagenz-OD-Grenze	Erster C [-2,0]	C [2,5]	
	Letzter L [-2,0]	C [2,5]	
Analytischer Messbereich	C* [2,0]	C* [44,0]	
Korrelationsfaktor:	A [1]	B [0]	
Stabilitätsdauer im System:		[30]	
LIH-Einflussprüfung:		[Nein]	
Wert/Markierung	[Wert]		
Niedrig	[-9999999]	Hoch	[9999999]
Kritische Grenzwerte	Unterer [-9999999]	Oberer [9999999]	Einheit [µmol/l]
Dezimalstellen	[1]		
Testbezeichnung:	[HCY1G]	[HCY1G]	[Serum]
Kalibrierungstyp	AA	Formel	[Y=AX+B]
Anzahl	[2]		
Punkt -1	[Kal0]	Konz. [0]	Unterer [9999999] Oberer [9999999]
Punkt -1	[Kal28]	Konz. [28]	Unterer [9999999] Oberer [9999999]
Steigungsprüfung	[Keine]	Erweiterte Kalibrierung	[Nein]
Stabilität Reagenz Leerprobe	[30] Tage	[0] Stunden	

* Werte für Messung in µmol eingestellt

LITERATURHINWEISE

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. Homocystein und Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen Bei Postmenopausalen Frauen. *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.
31. Clinical Laboratory Standards Institute. *Measurement Procedure Comparison And Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP9-A3. Wayne, PA: CLSI, 2013.
32. Clinical Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Precision of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI Document EP5-A3. Wayne, PA: CLSI, 2014
33. Clinical Laboratory Standards Institute. *Evaluation of Detection Capability for Clinical Laboratory Measurement Procedures; Approved Guideline - 2nd Edition*. CLSI Document EP17-A2. Wayne, PA: CLSI, 2012

HINWEIS ZU SCHWEREM VORFALL / UNERWÜNSCHTEM EREIGNIS

Wenden Sie sich an Axis-Shield Diagnostics Ltd, den EG-Bevollmächtigten und die zuständige Behörde des Mitgliedstaats in Verbindung, in dem der Vorfall aufgetreten ist.

	In-vitro-Diagnostikum		Bei 2 °C bis 8 °C lagern
	Katalognummer		Hergestellt von
	Chargen-/Losnummer		Vor Licht schützen
	Ausreichend für 100 Tests		Reagenz 1, 2
	Siehe Gebrauchsanweisung (www.homocysteine.org.uk/BCI)		Kalibrator 0 µmol/l, Kalibrator 28 µmol/l
	Haltbarkeitsdatum		Hergestellt von
Rx Only	Verschreibungspflichtig		Eindeutige Produktkennung
	Enthält Natriumazid		Enthält biologisches Material tierischen Ursprungs
	Importiert von		Bevollmächtigter Vertreter in der Europäischen Gemeinschaft

Beckman Coulter und AU sind Marken von Beckman Coulter, Inc. und sind im USPTO eingetragen. Alle anderen Marken sind Eigentum ihrer jeweiligen Eigentümer.



Axis-Shield Diagnostics Ltd.

The Technology Park
Dundee DD2 1XA
Großbritannien
Tel.: +44 1382 422000
Fax: +44 1382 422088



EG-Importeur für Beckman

Coulter:
BC Distribution B.V.
Pelmolenlaan 15
3447 GW Woerden
Niederlande



Bevollmächtigter Vertreter in der

EG:

Abbott Rapid Dx International Limited
Parkmore East Business Park,
Ballybrit
Co. Galway, H91 VK7E,
Irland
Tel.: +353 91 429 900

Ver: 2023/12
RPBL1068/R7