

(Gedistribueerd door BECKMAN COULTER, uitsluitend voor professioneel gebruik, op de BECKMAN COULTER AU-platformen (AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500** en DxC 700 AU))



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



NEDERLANDS:

BEOOGD GEBRUIK

Axis-Shield Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent is bedoeld voor *in vitro* kwantitatieve bepaling van totaal homocysteïne in menselijk serum en plasma. Het apparaat kan helpen bij de diagnose en behandeling van patiënten bij wie hyperhomocysteinemie en homocystinurie worden vermoed. Uitsluitend voor professioneel gebruik.

WAARSCHUWING: Monsters van patiënten die met S-adenosylmethionine worden behandeld, kunnen foutief verhoogde homocysteïnespiegels vertonen. Patiënten die methotrexaat, carbamazepine, fenytoïne, lachgas, anti-epileptica of 6-azauridinetriacetaat gebruiken, kunnen verhoogde homocysteïnespiegels hebben door hun effect op het reactiemechanisme. Raadpleeg de paragraaf BEPERKINGEN VOOR GEBRUIK in de bijsluiter van deze assay.

SAMENVATTING EN TOELICHTING OP DE TEST

Homocysteïne (HCY) is een thiolbevattend aminozuur dat wordt geproduceerd door de intracellulaire demethylering van methionine. Homocysteïne wordt geëxporteerd naar plasma waar het circuleert, meestal in zijn geoxideerde vorm, gebonden aan plasma-eiwitten als een proteïne-HCY gemengde disulfide met albumine (proteïne-SS-HCY).¹⁻⁵ Kleinere hoeveelheden gereduceerde homocysteïne en de disulfide homocysteïne (HCY-SS-HCY) zijn aanwezig. Totale homocysteïne (tHCY) vertegenwoordigt de som van alle HCY-soorten die in serum of plasma worden aangetroffen (vrij plus eiwitgebonden). Homocysteïne wordt gemetaboliseerd tot cysteïne of methionine. In het vitamine B6 transsulfuratie route wordt homocysteïne onomkeerbaar gekataboliseerd tot cysteïne. Een groot deel van homocysteïne wordt gehermethyleerd tot methionine, voornamelijk door het folaat- en kobalamineafhankelijke enzym methioninesynthase. Homocysteïne hoopt zich op en wordt uitgescheiden in het bloed wanneer deze reacties verminderd zijn.^{3,5} Ernstig verhoogde concentraten van totaal homocysteïne worden aangetroffen bij proefpersonen met homocystinurie, een zeldzame genetische aandoening van de enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van homocysteïne. Patiënten met homocystinurie vertonen mentale retardatie, vroege arteriosclerose en arteriële en veneuze tromboembolie.^{2,6} Er worden ook andere minder ernstige genetische defecten gevonden die leiden tot matig verhoogde niveaus van totaal homocysteïne.⁷⁻⁹

Epidemiologische studies hebben het verband onderzocht tussen verhoogde homocysteïnespiegels en cardiovasculaire aandoeningen (HVZ). Een meta-analyse van 27 van deze onderzoeken, met meer dan 4000 patiënten, schatte dat een toename van 5 µmol/l in totaal homocysteïne geassocieerd was met een kansverhouding voor coronaire hartziekte (CAD) van 1,6 (95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 1,4 tot 1,7) voor mannen en 1,8 (95% BI 1,3 tot 1,9) voor vrouwen; de kansverhouding voor cerebrovasculaire ziekte was 1,5 (95% BI 1,3 tot 1,9). Het risico geassocieerd met een toename van 5 µmol/l in totale homocysteïne was hetzelfde als het risico geassocieerd met een toename van 0,5 mmol/l (20 mg/dl) in cholesterol. Perifere arteriële aandoeningen vertoonden ook een sterke associatie.¹⁰

Hyperhomocysteinemie, verhoogde homocysteïnespiegels, kan gepaard gaan met een verhoogd risico op HVZ. Er zijn ook veel gepubliceerde rapporten van prospectieve studies over de relatie tussen hyperhomocysteinemie en het risico op HVZ bij mannen en vrouwen die aanvankelijk gezond waren. De eindpunten waren gebaseerd op een cardiovasculair voorval zoals acuut myocardinfarct, beroerte, CAD of mortaliteit. De resultaten van elf van deze geneste case-control studies beoordeeld door Cattaneo¹¹ waren twijfelachtig, waarbij vijf van de studies het verband met risico ondersteunen en zes niet. Meer recent werden homocysteïnespiegels bepaald in een prospectieve studie van postmenopauzale vrouwen die deelnamen aan de Women's Health Study. Monsters van 122 vrouwen, die vervolgens cardiovasculaire voorvallen ontwikkelden, werden getest op homocysteïne en vergeleken met een controlegroep van 244 vrouwen die werden gematcht op leeftijd en rookstatus. De vrouwen in de controlegroep bleven ziektevrij tijdens de opvolgperiode van drie jaar. De resultaten toonden aan dat postmenopauzale vrouwen die cardiovasculaire voorvallen ontwikkelden, significant hogere homocysteïnespiegels hadden in de uitgangssituatie. Degenen met niveaus in het hoogste kwartiel hadden een tweevoudige verhoging van het risico op cardiovasculaire voorvallen. Verhoogde homocysteïnespiegels in de uitgangssituatie bleken een onafhankelijke risicofactor te zijn.¹² Ook werden homocysteïnespiegels bepaald in 1933 oudere mannen en vrouwen voor het Framingham Heart Study-cohort en toonden aan dat verhoogde homocysteïnespiegels onafhankelijk geassocieerd zijn met verhoogde percentages van mortaliteit ongeacht de oorzaak en HVZ.¹³

Patiënten met chronische nierziekte ervaren een overmatige morbiditeit en mortaliteit als gevolg van arteriosclerotische HVZ. Een verhoogde concentratie homocysteïne is een vaak waargenomen bevinding in het bloed van deze patiënten. Hoewel dergelijke patiënten sommige vitamines missen die betrokken zijn bij het metabolisme van homocysteïne, zijn de verhoogde HCY-spiegels voornamelijk te wijten aan een verminderde verwijdering van HCY uit het bloed door de nieren.^{14,15}

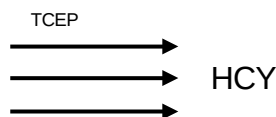
Geneesmiddelen zoals methotrexaat, carbamazepine, fenytoïne, lachgas en 6-azauridinetriacetaat verstoren het HCY-metabolisme en kunnen het HCY-gehalte verhogen.¹⁶

PRINCIPE VAN DE ASSAY

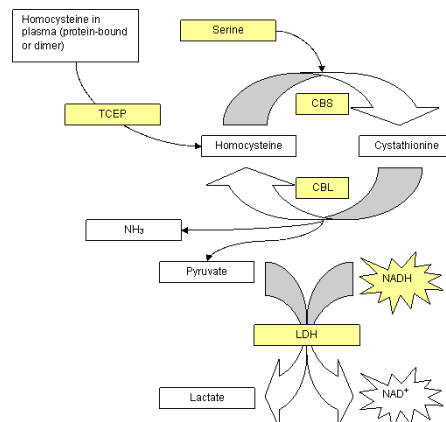
Gebonden of gedimeriseerde homocysteïne (geoxideerde vorm) wordt gereduceerd tot vrije homocysteïne, die dan reageert met serine gekatalyseerd door cystathionine beta-synthase (CBS) tot cystathionine. Cystathionine wordt op zijn beurt weer afgebroken door cystathionine beta-lyase (CBL) tot homocysteïne, pyruvaat en ammoniak. Pyruvaat wordt vervolgens door lactaatdehydrogenase (LDH) omgezet in lactaat met nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) als co-enzym. De snelheid waarmee NADH wordt omgezet in NAD⁺ is recht evenredig met de concentratie homocysteïne (D A340 nm).

Reductie: Gedimeriseerd homocysteïne, gemengde disulfide en eiwitgebonden vormen van HCY in het monster worden gereduceerd tot vrij HCY met behulp van tris [2-carboxyethyl] fosfine (TCEP).

HCY-SS-HCY (gedimeriseerde homocysteïne)
R1-SS-HCY (R1 = thiolresidu)
Proteïne-SS-HCY



Enzymatische conversie: Vrij HCY wordt omgezet in cystathionine met behulp van cystathionine-beta-synthase en overvloedig serine. De cystathionine wordt vervolgens afgebroken tot homocysteïne, pyruvaat en ammoniak. Pyruvaat wordt omgezet in lactaat via lactaatdehydrogenase met NADH als co-enzym. De snelheid waarmee NADH wordt omgezet in NAD⁺ (Δ A340 nm) is recht evenredig met de concentratie homocysteïne.



AANVULLENDE INFORMATIE

Aangezien Beckman Coulter het reagens niet produceert of geen kwaliteitscontrole of andere tests uitvoert op afzonderlijke partijen, kan Beckman Coulter niet verantwoordelijk zijn voor de kwaliteit van de verkregen gegevens, die wordt veroorzaakt door de prestaties van het reagens, eventuele verschillen tussen partijen reagens of protocolwijzigingen door de fabrikant.

TECHNISCHE ONDERSTEUNING

- Neem voor technische ondersteuning contact op met uw plaatselijke Beckman Coulter-vertegenwoordiger.
- Informeer voor verzendschade uw Beckman Coulter Clinical Support Center als dit product beschadigd is ontvangen.
- Voor gebruiksaanwijzingen (inclusief vertalingen en parameters om kruisbesmetting te vermijden) kunt u terecht op www.homocysteine.org.uk/BCI

BESTELINFORMATIE EN ONDERDELEN VAN DE KIT

De volgende codes kunnen worden gebruikt om materialen opnieuw te bestellen bij uw plaatselijke Beckman Coulter-vertegenwoordiger;

Productcode	Beschrijving	Samenstelling	Gevaar
B08176	REAG 1 - 1 x 30 ml Kleurloze, reukloze 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 5 ml Lichtgele, reukloze vloeistof	Cyclusenzymen CBS (0,748 KU/l) en CBL (16,4 KU/l) Natriumazide < 1%. Gebruiksklaar	
	CAL 0 µM - 1 x 3,0 ml, (Blauwe dop), Kleurloze reukloze vloeistof	Waterige homocysteïne blanco (0 µmol/l). Gebruiksklaar	
	CAL 28µM - 1 x 3,0 ml, (Rode dop), Kleurloze reukloze vloeistof	Waterige homocysteïne-oplossing (28 µmol/l). Gebruiksklaar	

De kalibratiemiddelen worden gravimetrisch bereid en zijn herleidbaar tot NIST SRM 1955, bevestigd door een aangewezen meetprocedure (HPLC). De toegewezen waarden worden afgedrukt op de etiketten (0 µmol/l en 28 µmol/l).

Een Homocysteïne controlekit (**Productcode - B08177**) met lage, gemiddelde en hoge controles is ook verkrijgbaar bij Beckman Coulter voor gebruik met het Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteïne Reagent.

OPSLAG EN VERZENDING VAN REAGENTIA

-  Bewaar de onderdelen van de kit bij 2-8 °C en gebruik ze tot de vervaldatum op de etiketten. Gebruik geen verlopen reagentia.
- Neem contact op met uw Beckman Coulter-technische ondersteuning als dit product beschadigd is ontvangen.
- Reagentia mogen meerdere malen worden gebruikt tot de vervaldatum op de etiketten. Reagentia **moeten** tussen gebruik weer worden opgeslagen bij 2-8 °C.
- Meng de verschillende lotnummers van de reagenskit niet.
- VRIES REAGENTIA NIET IN.**
- Stel reagensmateriaal niet bloot aan licht.
- Vermijd besmetting van reagentia. Gebruik voor het overbrengen van elk reagens/monster altijd een nieuwe wegwerp-pipetpunt.
- Interne opslag van instrumenten. De reagentia kunnen gedurende 30 dagen intern worden opgeslagen op alle AU-platforms (AU400, AU480, AU680, AU5800, Dx C 500 AU en Dx C 700 AU).
- De reagentia moeten vrij zijn van vaste deeltjes. Ze moeten worden weggegooid als ze troebel worden.

ASSAY-PROCEDURE

- Programmeer het instrument met behulp van de juiste instrumentprotocollen.
- Laad reagentia en monsters op het instrument volgens de instructies.
- Voer de assay uit.

WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGSMATREGELEN

Alleen voor in vitro diagnostisch gebruik

1. Neem de instructies in deze bijsluiter strikt in acht, in het bijzonder voor de hanterings- en opslagomstandigheden.
2. Reagens 1 en Reagens 2 bevatten natriumazide dat door een reactie met leidingen van lood of koper zeer explosieve metaalaziden kan vormen. Bij verwijdering doorspoelen met grote hoeveelheden water om ophoping van azide te voorkomen.
3. Veiligheidsinformatiebladen voor alle gevaarlijke onderdelen in deze kit zijn op verzoek verkrijgbaar bij de productfabrikant, Axis-Shield Diagnostics Ltd.

Let op: Volgens de federale wetgeving mag dit product in de VS uitsluitend worden verkocht door of op voorschrift van een arts.

Productidentificatie: FHRW110	Handelsnaam	REAG 1
	Gevaarlijke stof	NATRIUMAZIDE (EINECS: 247-852-1, CAS: 26628-22-8) ETHANOL (CAS: 64-17-5)
Classificatie		Flam. Liq. 3 H226 Ontvlambare vloeistof en damp
Gevarenpictogram		
Signaalwoord		WAARSCHUWING
Gevarenaanduiding		EUH032: Bij contact met zuren komt zeer giftig gas vrij. H226 Ontvlambare vloeistof en damp.
Voorzorgsmatregelen		
Preventie		P210 Verwijderd houden van warmte, hete oppervlakken, vonken, open vuur en andere ontstekingsbronnen. Roken niet toegestaan. P233 In goed gesloten verpakking bewaren. P240 Opslag- en opvangreservoir aarden. P241 Explosiegevaarlijke [elektrische/ventilatie-/verlichtings]-apparatuur gebruiken. P242 Uitsluitend vonkvrij gereedschap gebruiken. P243 Voorzorgsmatregelen treffen tegen ontladingen van statische elektriciteit. P273 Lozing in het milieu voorkomen. P280 Beschermende handschoenen/beschermende kleding/oogbescherming dragen. P403+P235 Op een goed geventileerde plaats bewaren. Koel bewaren.
Respons		P303+P361+P353 BIJ CONTACT MET DE HUID (of het haar): Trek onmiddellijk alle besmette kleding uit. Spoel de huid af met water [of douche]. P370+P378 In geval van brand: Gebruik CO2, poeder of waterspray om te blussen.
Verwijdering		P501 De inhoud en verpakking veilig afvoeren.

Productidentificatie: FHRW130	Handelsnaam	REAG 2
	Gevaarlijke stof	NATRIUMAZIDE (EINECS: 247-852-1, CAS: 26628-22-8)
Classificatie		Niet geclassificeerd
Gevarenpictogram		Geen
Signaalwoord		Geen
Gevarenaanduiding		EUH032: Bij contact met zuren komt zeer giftig gas vrij.
Voorzorgsmatregelen		
Preventie		Geen
Respons		Geen
Verwijdering		Geen

MONSTERAFNAME EN -HANTERING

1. Serum (verzameld in serum- of serumseparatorbuizen) en plasma (verzameld in kalium EDTA- of lithiumheparinebuizen) kan worden gebruikt voor het meten van homocysteïne.
Het wordt echter niet aanbevolen om de resultaten van individuele patiënten uit serum, gehepariniseerd plasma en EDTA-plasma door elkaar te gebruiken.²⁶
Daarnaast zijn er matrixverschillen gemeld tussen serum en serumseparatorbuizen en plasmabuizen.¹⁸
Om de toename van de homocysteïneconcentratie door synthese door rode bloedcellen tot een minimum te beperken, moeten monsters als volgt worden verwerkt:
 - Plaats alle monsters (serum en plasma) op ijs na afname en vóór verwerking. Serum kan langzamer stollen en het volume kan afnemen.¹⁶
 - Alle monsters mogen maximaal 6 uur op ijs worden bewaard voordat ze door centrifugeren worden gescheiden.¹⁶
 - Scheid rode bloedcellen van serum of plasma door centrifugeren en breng het over in een monsterbeker of andere schone container.**Opmerking:** Monsters die niet onmiddellijk op ijs worden gelegd, kunnen een toename van 10-20% van de homocysteïneconcentratie vertonen.¹⁷
2. Als de assay binnen 2 weken na afname wordt uitgevoerd, moet het monster bij 2-8°C worden bewaard. Als het testen meer dan 2 weken wordt uitgesteld, moet het monster bevroren worden bewaard bij -20°C of kouder. Er is aangetoond dat monsters 8 maanden stabiel blijven bij -20°C.^{16,18}
3. Het is de verantwoordelijkheid van de operator om te controleren of het/de juiste monstertype(n) wordt/worden gebruikt in de Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteïne Reagent Assay.
4. Inspecteer alle monsters (monsters, kalibratoren en controles) op luchtbellen. Verwijder de luchtbellen vóór de analyse.
5. Monsters met vaste deeltjes (fibrine, rode bloedcellen of andere stoffen) en zichtbaar lipemische monsters mogen niet met de assay worden gebruikt. De resultaten van deze monsters kunnen onnauwkeurig zijn.
6. Meng monsters **grondig** na ontdooien door middel van vortexing met lage snelheid of door voorzichtig om te keren, zodat de resultaten consistent zijn. Vermijd herhaaldelijk invriezen en ontdooien. Monsters die vaste deeltjes, erytrocyten of troebelheid vertonen, moeten vóór het testen worden gecentrifugeerd.

RESULTATEN

De resultaten worden gerapporteerd in $\mu\text{mol/l}$. Monsters $> 44 \mu\text{mol/l}$ moeten worden verdund met 1 deel monster tot 2 delen Cal 0 $\mu\text{mol/l}$ of 1 deel monster tot 9 delen Cal 0 $\mu\text{mol/l}$, indien nodig. Zorg ervoor dat de resultaten worden vermenigvuldigd met de juiste verdunningsfactor.

VERWACHTE WAARDEN

Referentiebereik: Het referentiebereik moet door elk laboratorium worden bepaald om de kenmerken van de populatie die wordt getest te bevestigen. Als referentiepunt kunnen de volgende gegevens worden gebruikt totdat het laboratorium een voldoende aantal monsters heeft geanalyseerd om zijn eigen referentiebereik te bepalen. De HCY-concentratie in plasma of serum van gezonde personen varieert met leeftijd, geslacht, geografisch gebied en genetische factoren. In de wetenschappelijke literatuur worden referentiewaarden gerapporteerd voor volwassen mannen en vrouwen tussen 5 en $15 \mu\text{mol/l}$, mannen met hogere waarden dan vrouwen, en postmenopauzale vrouwen met hogere homocysteinewaarden dan premenopauzale vrouwen.^{16,19,20} HCY-waarden zullen normaal toenemen met de leeftijd, wat een referentiebereik geeft bij een oudere populatie (> 60 jaar) van $5\text{--}20 \mu\text{mol/l}$.²¹ In landen met foliumzuurversterkingsprogramma's kunnen verlaagde HCY-niveaus worden waargenomen.^{22,23}

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

GEBRUIKSBEPERKINGEN

1. Gebruik bij in vitro-diagnostiek. Uitsluitend voor professioneel gebruik.
2. Het lineaire bereik van de Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay wanneer uitgevoerd zoals voorgeschreven is $2\text{--}44 \mu\text{mol/l}$ voor de AU-platforms. Monsters $> 44 \mu\text{mol/l}$ moet worden verdund 1 deel monster op 2 delen Cal 0 $\mu\text{mol/l}$ of 1 deel monster op 9 delen Cal 0 $\mu\text{mol/l}$.
3. De reagentia moeten helder zijn. Gooi weg indien troebel.
4. Cystathionine wordt gemeten met homocysteïne, maar in de algemene populatie heeft de cystathioninespiegel ($0,065$ tot $0,3 \mu\text{mol/l}$) een verwaarloosbaar effect. In zeer zeldzame gevallen, bij nierziekte in het eindstadium en bij patiënten met ernstige stofwisselingsstoornissen, kunnen de cystathioninespiegels dramatisch stijgen en in ernstige gevallen een storing van meer dan 20% veroorzaken.^{24,25}
5. Carbamazepine, methotrexaat, fenytoïne, lachgas of 6-azauridinetriacetaat kunnen de homocysteïneconcentratie beïnvloeden.¹⁶
6. Opmerking: Monsters van patiënten die met S-adenosylmethionine worden behandeld, kunnen foutief verhoogde homocysteïnespiegels vertonen. Patiënten die methotrexaat, carbamazepine, fenytoïne, lachgas, anti-epileptica of 6-azauridinetriacetaat gebruiken, kunnen verhoogde homocysteïnespiegels hebben door hun effect op het reactiemechanisme.
7. Monsters met vaste deeltjes (fibrine, rode bloedcellen of andere stoffen) en zichtbaar lipemische monsters mogen niet met de assay worden gebruikt. De resultaten van deze monsters kunnen onnauwkeurig zijn.
8. Beperkingen: Hydroxylamine, aanwezig in verschillende ijzerreagentia, kan overdragen (via reagenssonde/mengers of reactiecuvette) en foutief lage resultaten veroorzaken. Routinematige spoelprocedures zijn in de meeste gevallen niet voldoende om dit probleem te elimineren (inclusief het Beckman Coulter UIBC-reagens (P/N OSR1205), dat hydroxylamine bevat). Raadpleeg het Axis Shield Contamination Avoidance Protocol voor de preventie van overdracht op AU-systemen. Zorg ervoor dat de juiste parameters voor het vermijden van verontreiniging zijn geïmplementeerd. Specifieke parameters voor het vermijden van verontreiniging door analyzers zijn beschikbaar via de klantenservice van Axis-Shield.
9. Ethanol damp kan vrijkomen uit het homocysteïne reagens **REAG 1** wanneer de reagenscarrousel van BECKMAN COULTER AU-serie-analyzers in het systeem is ingebouwd. Vermijd het gebruik van ethanolreagentia in combinatie met homocysteïne om mogelijke verontreiniging via atmosferische middelen te voorkomen.
10. Niet getest voor gebruik bij pediatrische patiënten.

PRESTATIEGEGEVENS

GEBASEERD OP METINGEN GEGENEREERD OP BECKMAN COULTER AU-PLATFORMS - AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500*** EN DxC 700 AU

Nauwkeurigheid

Een correlatieonderzoek werd uitgevoerd met plasmamonsters van ogenschijnlijk gezonde volwassenen. Alle monsters werden geanalyseerd met behulp van het Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine reagens volgens het CLSI-document (formeel NCCLS) EP9-A2²⁷ of CLSI-document EP9-A3³¹. Alle resultaten worden beschreven met een 95% betrouwbaarheidsinterval. Opgegeven monsterbereiken en gegevens:

Vergelijkingsmethode	Beckman Coulter AU400 ten opzichte van Catch Liquid Stable	Beckman Coulter AU480 ten opzichte van AU400	Beckman Coulter AU680 ten opzichte van AU400	Beckman Coulter AU5800 ten opzichte van AU400	Beckman Coulter DxC 500 ten opzichte van AU480	Beckman Coulter DxC 700 AU ten opzichte van AU400
CLSI-document gebruikt	EP9-A2	EP9-A2	EP9-A2	EP9-A2	EP9-A3	EP9-A2
Aantal monsters	94	99	98	99	105	94
Helling van regressielijn	0,99	0,97	0,97	0,98	0,98	0,99
Y-asafsnede	0,17	-0,68	-0,22	-0,75	0,40	0,67
Correlatiecoëfficiënt	1,00	1,00	1,00	1,00	0,98	1,00
Monsterbereik	6,5 – 49,0	8,5 – 45,1	8,5 – 45,1	8,5 – 45,1	3,1 – 41,3	5,8 – 45,9

*De prestaties van het Beckman Coulter DxC 500-systeem (DxC 500 AU en DxC500i) zijn vastgesteld op het DxC 500 AU-platform, waar vermeld, als representatieve gegevens.

Precisie

Onderzoeken naar de AU-platforms (AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500** en DxC 700 AU) werden uitgevoerd met de richtlijnen van het CLSI-document (formeel NCCLS) EP5-A2²⁸ of het CLSI-document EP5-A3³². Voor elk instrument werden drie HCY-controles en drie humane plasmamonsters getest met behulp van twee partijen reagentia, in replicaten van twee, op twee afzonderlijke tijdstippen per dag op minimaal 5 dagen. De resultaten worden hieronder samengevat:

Beckman Coulter AU400

Monster	n	Reagenspartij	Gemiddelde	Binnen de meting		Tussen de meting		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
Mediumcontrole	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	25,26	0,41	1,6	0,00	0,0	0,73	2,9
Monster P1	80	1	6,97	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 de meting		Tussen de meting		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
Mediumcontrole	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	0,18	0,5	0,91	2,5

Beckman Coulter AU680

Monster	n	Reagenspartij	Gemiddelde	Binnen de meting		Tussen de meting		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
Mediumcontrole	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	0,2	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 de meting		Tussen de meting		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
Mediumcontrole	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 500

Monster	n	Reagenspartij	Gemiddelde	Binnen de meting		Tussen de meting		Totaal	
				SD	%CV	SD	%CV	SD	%CV
Lage controle	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%
Mediumcontrole	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%
Hoge controle	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%
Monster 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%
Monster 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%
Monster 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

Monster	n	Reagenspartij	Gemiddelde	Binnen de meting		Tussen de meting		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
Mediumcontrole	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 geeft een % herstel van $100 \pm 10\%$ voor alle monsters binnen het bereik van de assay. Monsters $> 44 \mu\text{mol/l}$ vertonen een gemiddeld herstel van $100\% \pm 11\%$ van alle verwachte resultaten wanneer verdund tot het testbereik.

Detectielimiet

De detectielimiet (LOD) van elk systeem werd bepaald volgens CLSI (voorheen NCCLS) Document EP17-A²⁹ of EP17-A²³. De LOD-waarden ($\mu\text{mol/l}$) staan hieronder in tabelvorm:

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

^aCLSI-document EP17-A2

Analytische specificiteit

De analytische specificiteit werd alleen beoordeeld op de Beckman Coulter AU400 op basis van de richtlijnen in het CLSI-document EP7-A²⁰ voor de interfererende stoffen die in de onderstaande tabel staan:

Interfererende stof	Interfererende stof Concentratie	% interferentie
Bilirubine	20 mg/dl	$\leq +10$
Hemoglobine	500 mg/dl	$\leq +10$
Rode bloedcellen	0,4%	$\leq +10$
Triglyceride	500 mg/dl	$\leq +10$
Glutathion	1000 $\mu\text{mol/l}$	$\leq +10$
Methionine	800 $\mu\text{mol/l}$	$\leq +10$
L-cysteine	200 $\mu\text{mol/l}$	$\leq +10$
Pyruvaat	1250 $\mu\text{mol/l}$	$\leq +10$

Geen van deze stoffen interfereerde significant in de assay.

Monsters met verhoogde eiwitniveaus vertonen $>10\%$ verschil vergeleken met resultaten van normale monsters en moeten worden vermeden.

Raadpleeg referentie 16 in de referentierubriek van deze bijsluiters voor mogelijke interferenties veroorzaakt door geneesmiddelen, ziekte of preanalytische variabelen.

Monsteroverdracht

Monsteroverdrachtsstudies op alle geteste AU-platforms tonen aan dat de overdracht minder is dan de detectielimiet van de assay.

Stabiliteit van interne reagentia

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

Stabiliteit van de kalibratie

De kalibratiecurve is stabiel gedurende maximaal 30 dagen zoals geverifieerd op de Beckman Coulter AU400 en maximaal 14 dagen zoals geverifieerd op de Beckman Coulter AU5800, **DxC 500** & DxC 700 AU.

Soorten monsters

De geverifieerde monsterafnamebuizen die gebruikt moeten worden zijn EDTA- en lithiumheparine-plasmabuizen, serum- en serumseparatorbuizen. Andere monsterafnamebuizen zijn niet getest.

Serum (verzameld in serum- of serumseparatorbuizen) en plasma (verzameld in kalium EDTA- of lithiumheparinebuizen) kan worden gebruikt voor het meten van homocysteïne. Het is de verantwoordelijkheid van de operator om te controleren of de juiste buizen worden gebruikt. Het wordt echter niet aanbevolen om de resultaten van individuele patiënten uit serum, gehepariniseerd plasma en EDTA-plasma door elkaar te gebruiken.²⁶ Daarnaast zijn er matrixverschillen tussen serum, serumseparatorbuizen en plasmabuizen gemeld.¹⁸

AU PLATFORM ASSAY-PROTOCOLLEN – AU400, AU480, AU680, AU5800, **DxC 500 en DxC 700 AU**

Zorg ervoor dat de assayparameters exact overeenkomen met de parameters die hieronder worden vermeld.

AU400 – PARAMETERS VOOR DE PROCEDURE

Testnr. [*]	Naam [HCY]	Type [Ser.]	
Monstervolume:	[16,5] µl	Volume oplosmiddel:	[0,0] µl
Voorverduunningsfactor:	[1]		
Volume reagens 1:	[250] µl	Volume oplosmiddel:	[0,0] µl
Volume reagens 2:	[25] µl	Volume oplosmiddel:	[0,0] µl
Golflengte pri:	[340] nm		
Golflengte sec:	[380] nm		
Reactiemethode:	RATE1		
Reactiehellings	[-]		
Punt 1	Fst [15]		
	Lst [27]		
Punt 2	Fst []		
	Lst []		
Lineariteit	[100]%		
Tijd zonder vertraging	[Nee]		
Min. OD		Max. OD	
L [-2,0]		H [2,5]	
OD-grenswaarde van reagentia	Fst L []	Fst H []	
	Lst L []	Lst H []	
Dynamisch bereik:	L [2,0]	H [44,0]	
Correlatiefactor:	A [1,0]	B [0,0]	
Periode van interne stabiliteit:		[30]	
Specifiek voor kalibratie:			
	Punt	OD	Conc
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Type kalibratie:		[AA]
	Formule:	[Y=AX+B]	

*Door de gebruiker gedefinieerd **Voer waarden op kalibratorflacons in

AU480 / AU680 – PARAMETERS VOOR DE PROCEDURE

Testnr. [*]	Naam [HCY]	Type [Ser.]	
Monstervolume:	[10] µl	Volume oplosmiddel:	[0,0] µl
Voorverduunningsfactor:	[1]		
Volume reagens 1:	[155] µl	Volume oplosmiddel:	[0,0] µl
Volume reagens 2:	[16] µl	Volume oplosmiddel:	[0,0] µl
Golflengte pri:	[340] nm		
Golflengte sec:	[380] nm		
Reactiemethode:	RATE1		
Reactiehellings	[-]		
Punt 1	Fst [15]		
	Lst [27]		
Punt 2	Fst []		
	Lst []		
Lineariteit	[25]%		
Tijd zonder vertraging	[Ja]		
Min. OD		Max. OD	
L [...]		H [...]	
OD-grenswaarde van reagentia	Fst L [-2,0]	Fst H [2,5]	
	Lst L [-2,0]	Lst H [2,5]	
Dynamisch bereik:	L [2,0]	H [44,0]	
Correlatiefactor:	A [1,0]	B [0,0]	
Periode van interne stabiliteit:		[30]	
LIH-invloedcontrole		[Nee]	
Specifiek voor kalibratie:			
	Punt	OD	Conc
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Type kalibratie:		[AA]
	Formule:	[Y=AX+B]	
Stabiliteit	Reagens blanco [30] dag	Kalibratie [14] dag	

*Door de gebruiker gedefinieerd **Voer waarden op kalibratorflacons in

AU5800 – PARAMETERS VOOR DE PROCEDURE

Testnr. [*]	Naam [HCY]	Type [Ser.]	
Monstervolume:	[7,5] µl	Volume oplosmiddel:	[0,0] µl
Voorverduunningsfactor:	[1]		
Volume reagens 1:	[115] µl	Volume oplosmiddel:	[0,0] µl
Volume reagens 2:	[12] µl	Volume oplosmiddel:	[0,0] µl
Golflengte pri:	[340] nm		
Golflengte sec:	[380] nm		
Reactiemethode:	RATE1		
Reactiehelling	[-]		
Punt 1	Fst [15]		
	Lst [27]		
Punt 2	Fst []		
	Lst []		
Lineariteit	[25]%		
Tijd zonder vertraging	[Ja]		
Min. OD		Max. OD	
L []		H []	
OD-grenswaarde van reagentia	Fst L [-2,0]	Fst H [2,5]	
	Lst L [-2,0]	Lst H [2,5]	
Dynamisch bereik:	L [2,0]	H [44,0]	
Correlatiefactor:	A [1,0]	B [0,0]	
Periode van interne stabiliteit:		[30]	
LIH-invloedcontrole		[Nee]	
Specifiek voor kalibratie:			
	Punt	OD	Conc
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[**]
	Type kalibratie:		[AA]
	Formule:	[Y=AX+B]	
Stabiliteit	Reagens blanco [30] dag	Kalibratie [14] dag	

*Door de gebruiker gedefinieerd **Voer waarden op kalibratorflacons in

DxC 500 - PARAMETERS VOOR DE PROCEDURE

Testnr. [*]	Naam [HCY]	Type [Ser.]	
Monstervolume:	[10] µl	Volume oplosmiddel:	[0,0] µl
Voorverduunningsfactor:	[1]		
Volume reagens 1:	[155] µl	Volume oplosmiddel:	[0,0] µl
Volume reagens 2:	[16] µl	Volume oplosmiddel:	[0,0] µl
Golflengte pri:	[340] nm		
Golflengte sec:	[380] nm		
Reactiemethode:	RATE1		
Reactiehelling	[-]		
Punt 1	Fst [15]		
	Lst [27]		
Punt 2	Fst []		
	Lst []		
Lineariteit	[25]%		
Tijd zonder vertraging	[Ja]		
Min. OD		Max. OD	
L [-2,0]		H [2,5]	
OD-grenswaarde van reagentia	Fst L [-2,0]	Fst H [2,5]	
	Lst L [-2,0]	Lst H [2,5]	
Dynamisch bereik:	L [2,0]	H [44,0]	
Correlatiefactor:	A [1,0]	B [0,0]	
Periode van interne stabiliteit:		[30]	
LIH-invloedcontrole		[Nee]	
Specifiek voor kalibratie:			
	Punt	OD	Conc
	1 [*]	[]	[0,0]
	2 [*]	[]	[28]
	Type kalibratie:		[AA]
	Formule:	[Y=AX+B]	
Stabiliteit	Reagens blanco [30] dag	Kalibratie [14] dag	

Waarden ingesteld voor werken in µmol *Door gebruiker gedefinieerd

DxC 700 AU-ASSAY PARAMETERS VOOR DE PROCEDURE

Testnaam.	Naam [HCY1G]	Reagens-ID [225]	
Monstervolume:	[10] µL	Verdunningsmiddel	[0,0] µl
Voorverdunningsfactor:	[1]		
Volume reagens 1 (R1):	[155] µl	Verdunningsmiddel	[0,0] µl
Volume reagens 2 (R2):	[16] µl	Verdunningsmiddel	[0,0] µl
Golflengte pri:	[340] nm		
Golflengte sec:	[380] nm		
Reactiemethode:	RATE1		
Reactiehelling	[-]		
Meetpunt -1	1e [15]	Laatste [27]	
Meetpunt -2	1e []	Laatste []	
Lineariteit	[25]%		
Controle vertragingstijd	[Ja]		
Min. OD	[-2,0]	Max. OD	[3,0]
OD-grenswaarde van reagentia	1e C [-2,0]	C [2,5]	
	Laatste L [-2,0]	C [2,5]	
Analytisch meetgebied	C* [2,0]	C* [44,0]	
Correlatiefactor:	A [1]	B [0]	
Periode van interne stabiliteit:		[30]	
LIH-invloedcontrole:		[Nee]	
Waarde/vlag	[Waarde]		
Laag	[-9999999]	Hoog	[9999999]
Kritische grenswaarden	Laag [-9999999]	Hoog [9999999]	Eenheid [µmol/l]
Decimale plaatsen	[1]		
Naam van de test:	[HCY1G]	[HCY1G]	[Serum]
Type kalibratie	[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]
Hellingscontrole	[Geen]	Geavanceerde kalibratie	[Nee]
Stabiliteit reagens blanco	[30] Dag	[0] Uur	

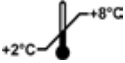
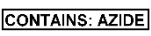
* Waarden ingesteld voor het werken in µmol

REFERENTIES

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, Pettiti 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

KENNISGEVING ERNSTIG INCIDENT / ONGEWENST VOORVAL

Neem contact op met Axis-Shield Diagnostics Ltd, de gemachtigde vertegenwoordiger in de EG en de bevoegde autoriteit van de lidstaat waar het incident zich heeft voorgedaan.

	Medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek		Bewaar bij 2-8°C
	Catalogusnummer		Vervaardigd door
	Batch-/partijcode		Beschermen tegen licht
	Bevat voldoende voor 100 tests		Reagens 1, 2
	Raadpleeg de gebruiksaanwijzing (www.homocysteine.org.uk/BCI)		Kalibrator 0 µmol/l, Kalibrator 28 µmol/l
	Te gebruiken tot datum		Vervaardigd door
Rx Only	Alleen voor gebruik op recept		Unieke hulpmiddelenidentificatie
	Bevat natriumazide		Bevat materiaal van dierlijke oorsprong
	Geïmporteerd door		Gemachtigde vertegenwoordiger in de Europese Gemeenschap

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



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



**EG-importeur voor Beckman
Coulter:**
BC Distribution B.V.
Pelmolenlaan 15
3447 GW Woerden
Nederland



**Gemachtigd vertegenwoordiger
EG:**
Abbott Rapid Dx International Limited
Parkmore East Business Park,
Ballybrit,
Co. Galway, H91 VK7E,
Ierland
Tel.: +(353) 91 429 900

Ver: 2025/04
RPBL1068/R9