

WARNUNG: 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.

Überarbeitet SEPTEMBER 2019

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.



PRINZIP DES ASSAYS

Die Durchführung dieses Assays erfolgt in zwei Schritten:

Reduktion: Dimerisiertes Homocystein, gemischtes Disulfid und proteingebundene Formen von Homocystein (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 (CBS) und einen Serin-Überschuss in Cystathionin umgewandelt. Cystathionin wiederum wird durch Cystathionin-Beta-Lyase (CBL) zu Homocystein, Pyruvat und Ammoniak abgebaut. Pyruvat wird mittels Lactatdehydrogenase (LDH) in Lactat umgewandelt, wobei Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NADH) als Coenzym fungiert. Die Rate der Umwandlung von NADH in NAD⁺ (gemessen bei ΔE = 340 nm) ist direkt proportional zur Homocysteinkonzentration.

KOMPONENTEN DES KITS

REAG 1	1 x 30,0 ml (100 Tests) 1 x 60,0 ml (200 Tests) 5 x 60,0 ml (1000 Tests)	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 5,0 ml (100 Tests) 1 x 10,0 ml (200 Tests) 5 x 10,0 ml (1000 Tests)	Zyklusenzyme; CBS (0,748 kU/l) und CBL (16,4 kU/l) Natriumazid < 1 %. Gebrauchsfertig	
CAL	1 x 3,0 ml (blaue Kappe)	Homocystein-Leerprobe (0 µmol/l). Gebrauchsfertig	
CAL	1 x 3,0 ml (rote Kappe)	Homocystein-Lösung (28 µmol/l). Gebrauchsfertig	

STANDARDISIERUNG

Die Kalibratoren sind auf NIST SRM 1955 rückverfolgbar (bestätigt durch HPLC-Messung).

BENÖTIGTE, ABER NICHT ZUM LIEFERUMFANG GEHÖRENDE MATERIALIEN/GERÄTE/HILFSMITTEL

Ein temperaturgeregeltes (37 °C) Analysesystem, das 2 Reagenzien abgeben und die Absorbanz bei 340 nm messen kann.

Ein Axis-Shield Homocystein-Kontrollen-Kit (FHCY 200) für die Verwendung mit dem Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assay ist separat erhältlich.

ANMERKUNGEN ZUR LAGERUNG VON REAGENZIEN, ZUR HANDHABUNG UND ZU VERFAHRENSWEISEN

- Die Kit-Komponenten bei 2 °C bis 8 °C lagern und bis zu dem auf den Etiketten aufgedruckten Verfallsdatum verbrauchen. Keine abgelaufenen Reagenzien verwenden. **REAGENZIEN NICHT EINFRIEREN.**
- Reagenzien können bis zum Ablauf des auf den Etiketten aufgedruckten Verfallsdatums mehrmals verwendet werden. Reagenzien **müssen** zwischen den Anwendungen wieder bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.
- Reagenzien aus unterschiedlichen Chargen des Reagenzkits dürfen nicht miteinander vermischt werden.
- Reagenz 1 und Reagenz 2 bei der Verwendung im System vor Lichteinfall schützen.
- Kontaminierung der Reagenzien vermeiden. Bei jedem Pipettieren eines Reagenz oder einer Probe eine neue Einmalpipettenspitze verwenden.
- Die Reagenzien dürfen keine Partikel aufweisen. Tritt eine Trübung auf, müssen sie entsorgt werden.

WARNHINWEISE UND SICHERHEITSMASSNAHMEN

- 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 das Absetzen von Aziden zu vermeiden.
- Materialsicherheitsdatenblätter sind auf Anfrage bei Axis-Shield erhältlich.

REAG 1	EUH032	Entwickelt bei Berührung mit Säure sehr giftige Gase.
REAG 2		

Achtung: Das Bundesgesetz beschränkt den Verkauf dieses Geräts durch oder auf Anordnung eines Arztes.

TESTVERFAHREN

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

ABNAHME UND HANDHABUNG DER 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 davon abgeraten, für einen individuellen Patienten wechselweise die mittels Serum, heparinisiertem Plasma und EDTA-Plasma bestimmten Werte zu verwenden.¹¹ Zudem liegen Berichte über Matrixunterschiede zwischen Serum-, Serumentrenn- und Plasmaröhrchen vor.¹

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.²
- Alle Proben können vor dem Trennen durch Zentrifugieren maximal 6 Stunden lang auf Eis gelagert werden.¹
- 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.³

- 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. Proben nach dem Auftauen gründlich durchmischen. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen vermeiden.^{1,2}
- 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.

QUALITÄTSKONTROLLMASSNAHMEN

Wartung und Kalibrierung des Analysesystems müssen gemäß den Anweisungen des Herstellers erfolgen. Um die Leistungsfähigkeit der Reagenzien zu validieren, sollten Kontrollmaterialien mit Werten für Homocystein sowohl im normalen als auch im anormalen Bereich getestet werden. Vor der Anwendung des Assays auf Patientenproben muss der Anwender nachweisen, dass er die vom Hersteller festgelegten Leistungsspezifikationen hinsichtlich Präzision und Messbereich erbringen kann.

ERWARTETE WERTE

Referenzbereich: Der Referenzbereich ist von jedem Labor selbst festzulegen. Die HCY-Konzentration 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.^{2,4,5} Der Referenzbereich für ältere Menschen (> 60 Jahre) reicht von 5 bis 20 µmol/l.⁶ In Ländern mit Programmen zur Anreicherung der Ernährung mit Folsäure können niedrigere HCY-Werte beobachtet werden.^{7,8} Bis das Labor selbst genügend Proben analysiert hat, um einen eigenen Referenzbereich festzulegen, können die vorstehend genannten Bereiche als vorübergehende Referenz verwendet werden.

ANWENDUNGSGRENZEN

- Für die *in-vitro*-Diagnostik. Nur für die professionelle Verwendung.
- Der lineare Bereich des Liquid Stable (LS) 2-Part Homocysteine Reagent Assays reicht bei Beachtung der Anwendungshinweise von 1 bis 46 µmol/l (auf den Analysesystemen BECKMAN COULTER AU400 und COBAS Integra 800) bzw. von 2 bis 46 µmol/l (auf den Analysesystemen

ROCHE Hitachi 917 und ROCHE Modular P) und 2-44 µmol/L for the BECKMAN COULTER AU480, AU680 and AU5800.

3. Proben mit einer Konzentration von mehr als 46 µmol/l müssen je nach Konzentration im Verhältnis 1:2 (Probe/Kalibrator) oder 1:9 (Probe/Kalibrator) mit Kalibrator 0 µmol/l verdünnt 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.^{9,10}
5. Eine Verschleppung (über Reagenziensonde oder Reaktionsküvette) von Hydroxylamin (in bestimmten Eisenreagenzien auftretend) kann falsch niedrige Resultate zur Folge haben. In den meisten Fällen sind Routine-Spülverfahren nicht ausreichend, um dieses Problem zu eliminieren. Mögliche Lösungen wären spezielle Waschprotokolle, der Umstieg auf einen Eisentest mit Ascorbinsäure als Reduktionsmittel oder die Durchführung von Eisen- und Homocysteintests auf separaten Geräten.
6. Carbamazepin, Methotrexat, Phenytoin, Distickstoffmonoxid oder 6-Azauridintriacetat können die Homocysteinkonzentration beeinflussen.¹
7. 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 infolge der Auswirkungen dieser Substanzen auf den Stoffwechselweg erhöhte Homocysteinspiegel zeigen.
8. 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.

ERGEBNISSE

Die Berechnung der Ergebnisse erfolgt automatisch, die Ausgabe der Ergebnisse erfolgt in µmol/l.
Es ist sicherzustellen, dass die Ergebnisse mit dem entsprechenden Verdünnungsfaktor multipliziert werden.

LEISTUNGSDATEN

Die vorgestellten Daten basieren auf an den Analysensystemen BECKMAN COULTER AU systeme (AU400, AU480, AU680, AU5800), COBAS INTEGRA 800, ROCHE Hitachi 917 und ROCHE Modular P systeme durchgeführten Messungen. Die Ergebnisse können in Abhängigkeit vom verwendeten System variieren. Es stehen weitere Geräteprotokolle zur Verfügung. Der Anwender hat das Leistungsverhalten zu verifizieren. Weitere Informationen finden sich auf www.homocysteine.org.uk oder sind auf Anfrage beim Hersteller erhältlich.

Genauigkeit

Zur Bestimmung der Genauigkeit wurde eine dem NCCLS-Dokument EP9-A2¹² entsprechende Korrelationsstudie durchgeführt. Die getesteten Proben ergaben die nachstehend summarisch dargestellten statistischen Maßzahlen (95%-Konfidenzintervalle):

Analyse-system	Proben-bereich (µmol/l)	Probe nzahl (n)	Steigung	y-Achsen-Abschnitt	Korrelationskoeffizient (r)
BECKMAN COULTER AU400	6.5 – 49.0	94	0.99	0.17	1.00
BECKMAN COULTER AU480	8.5 – 45.1	99	0.97	-0.68	1.00
BECKMAN COULTER AU680	8.5 – 45.1	98	0.97	-0.22	1.00
BECKMAN COULTER AU5800	8.5 – 45.1	99	0.98	-0.75	1.00
COBAS Integra 800	6.3 – 48.4	100	0.97	-0.16	1.00
ROCHE Hitachi 917	8.2 – 45.6	100	0.97	0.49	0.99
ROCHE Modular P	5.7 – 47.1	96	0.94	-0.22	1.00

Präzision:

Zur Bestimmung der Präzision wurde unter Verwendung von zwei Reagenz-Chargen und einer gespeicherten Kalibrierkurve eine dem NCCLS-Dokument EP9-A2¹³ entsprechende 20-tägige Studie durchgeführt. Nachstehend sind die auf den einzelnen Analysensystemen für die verschiedenen getesteten Konzentrationen (n = 80) erzielten Ergebnisse (auf 1 Nachkommastelle gerundet) zusammengefasst.

Probe	BECKMAN COULTER AU400			BECKMAN COULTER AU480		
	Mittelwert µmol/l	Innerhalb einer Serie CV%	Gesamt CV%	Mittelwert µmol/l	Innerhalb einer Serie CV%	Gesamt CV%
Probe 1	7.0	1.9	3.3	10.54	3.1	3.5
	7.0	2.2	4.4	11.00	6.5	8.4
Probe 2	36.0	1.3	2.5	28.71	0.9	2.0
	35.5	1.1	2.3	28.20	0.6	2.1
Probe 3	48.3	1.1	2.0	37.63	0.9	2.6
	47.7	1.0	2.2	36.98	0.6	2.5
Kontrolle „Niedrig“	6.3	2.6	4.4	6.73	1.1	3.1
	6.3	2.1	4.1	6.51	2.5	3.4
Kontrolle „Mittel“	12.3	1.5	3.0	12.74	1.4	1.9
	12.2	1.3	3.2	12.43	1.8	2.4
Kontrolle „Hoch“	25.5	1.5	2.5	26.13	0.9	1.8
	25.3	1.6	2.9	25.66	0.7	1.8

Probe	BECKMAN COULTER AU680			BECKMAN COULTER AU5800		
	Mittelwert µmol/l	Innerhalb einer Serie CV%	Gesamt CV%	Mittelwert µmol/l	Innerhalb einer Serie CV%	Gesamt CV%
Probe 1	10.76	2.8	3.0	10.53	1.5	3.3
	10.65	3.0	3.6	10.53	2.6	3.2
Probe 2	28.90	1.2	1.6	28.58	0.8	1.8
	28.67	1.5	2.5	28.42	1.0	1.7
Probe 3	37.78	0.7	1.4	37.65	0.9	2.1
	37.90	0.7	1.8	37.55	0.8	1.5
Kontrolle „Niedrig“	6.96	2.4	2.4	6.49	3.6	4.7
	6.79	2.3	3.1	6.70	2.2	2.7
Kontrolle „Mittel“	13.03	1.0	1.5	12.52	1.8	1.8
	12.76	1.6	1.7	12.57	1.4	2.1
Kontrolle „Hoch“	26.38	0.9	1.6	25.87	1.0	1.6
	26.19	1.2	1.5	25.69	1.2	1.3

Probe	COBAS Integra 800			ROCHE Hitachi 917		
	Mittelwert µmol/l	Innerhalb einer Serie CV%	Gesamt CV%	Mittelwert µmol/l	Innerhalb einer Serie CV%	Gesamt CV%
Probe 1	8.5	1.9	2.7	6.6	2.4	5.3
	8.5	1.7	3.3	6.7	2.0	4.2
Probe 2	35.5	0.9	1.6	34.1	0.9	2.6
	35.5	1.1	2.1	34.1	0.6	1.8
Probe 3	45.6	0.9	1.9	44.1	0.8	2.3
	45.5	0.9	2.7	44.0	0.6	1.9
Kontrolle „Niedrig“	6.0	2.6	2.9	5.5	2.3	5.5
	6.0	2.4	4.4	5.5	3.0	4.6
Kontrolle „Mittel“	11.2	1.4	1.9	11.2	1.4	3.7
	11.2	1.4	3.1	11.3	1.4	2.9
Kontrolle „Hoch“	23.4	1.1	1.7	24.1	1.4	3.3
	23.4	1.2	2.0	24.2	0.9	2.4

Probe	ROCHE Modular P		
	Mittelwert µmol/l	Innerhalb einer Serie CV%	Gesamt CV%
Probe 1	6.4	6.4	6.4
	6.4	6.4	6.4
Probe 2	33.9	33.9	33.9
	33.9	33.9	33.9
Probe 3	45.7	45.7	45.7
	45.6	45.6	45.6
Kontrolle „Niedrig“	6.0	6.0	6.0
	6.2	6.2	6.2
Kontrolle „Mittel“	11.8	11.8	11.8
	11.9	11.9	11.9
Kontrolle „Hoch“	24.3	24.3	24.3
	24.5	24.5	24.5

Linearität der Verdünnung

Analyse-system	Mess-bereich (µmol/l)	Wiederfindung ^a (%)	Mittlere Wiederfindung ^b (%)
BECKMAN COULTER AU400	1 - 46	91 bis 104	100 ± 11
BECKMAN COULTER AU480	2 - 44	93 bis 99	100 ± 3
BECKMAN COULTER AU680	2 - 44	98 bis 103	100 ± 3
BECKMAN COULTER AU5800	2 - 44	97 bis 100	100 ± 3
COBAS Integra 800	1 - 46	98 bis 102	100 ± 13
ROCHE Hitachi 917	2 - 46	100 bis 109	100 ± 11
ROCHE Modular P	2 - 46	93 bis 105	100 ± 10

^aWiederfindungsdaten (Prozentbereich) für Proben mit den gesamten Messbereich des jeweiligen Analysensystems abdeckenden Konzentrationswerten.

^bMittlere Wiederfindung (%) für Werte außerhalb des Bereiches bei Verdünnung innerhalb des Messbereichs.

Nachweisgrenze

Die Nachweisgrenze (Limit of Detection, LOD) jedes einzelnen Systems wurde in Übereinstimmung mit dem NCCLS-Dokument EP17-A¹⁴ bestimmt. Die LOD-Werte (µmol/l) sind nachstehend tabellarisch aufgeführt.

BECKMAN COULTER AU400	BECKMAN COULTER AU480	BECKMAN COULTER AU680	BECKMAN COULTER AU5800	COBAS Integra 800	ROCHE Hitachi 917	ROCHE Modular P
0.33	0.39	0.54	0.59	0.43	1.2	0.6

Reagenzstabilität im System

Die Reagenzien sind eingesetzt in das Analysesystem für die in der nachfolgenden Tabelle spezifizierten Zeiträume stabil (in Tagen).

BECKMAN COULTER AU400	BECKMAN COULTER AU480	BECKMAN COULTER AU680	BECKMAN COULTER AU5800	COBAS Integra 800	ROCHE Hitachi 917	ROCHE Modular P
30 d	30 d	30 d	30 d	30 d	7 d	30 d

Stabilität der Kalibrierkurve

Die Kalibrierkurve ist bis zu 30 Tage lang stabil auf den Systemen BECKMAN COULTER AU400, Cobas Integra 800, ROCHE Hitachi 917 und ROCHE Modular P.

Die Kalibrierkurve ist bei den anderen getesteten AU-Systemen bis zu 14 Tage lang stabil, wie mit dem AU5800 verifiziert wurde.

Verschleppung:

Die Verschleppung liegt auf den getesteten Systemen unter der Nachweisgrenze.

Probentypen:

Zu den Probenabnehmeröhrchen, 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 davon abgeraten, für einen individuellen Patienten wechselweise die mittels Serum, heparinisierem Plasma und EDTA-Plasma bestimmten Werte zu verwenden.¹¹ Zudem liegen Berichte über Matrixunterschiede zwischen Serum-, Serumentrenn- und Plasmaröhrchen vor.¹

EDTA-Proben können 3 Stunden lang im Analysesystem aufbewahrt werden. Proben anderer Art wurden diesbezüglich nicht getestet.

Analytische Spezifität

Die Spezifität für die in der folgenden Tabelle aufgeführten Störsubstanzen wurde auf dem Analysesystem BECKMAN COULTER AU400 bestimmt (in Übereinstimmung mit CLSI-Dokument EP7-A2¹⁹):

Störsubstanz	Konzentration der Störsubstanz	Störung [%]
Bilirubin	20 mg/dl	≤ ±10
Hämoglobin	500 mg/dl	≤ ±10
Erythrozyten	0,4 %	≤ ±10
Triglycerid (Intralipidlösung)	500 mg/dl	≤ ±10
Glutathion	1000 µmol/l	≤ ±10
Methionin	800 µmol/l	≤ ±10
Cystein	200 µmol/l	≤ ±10
Pyruvat	1250 µmol/l	≤ ±10

Proben mit erhöhtem Proteinspiegel zeigen im Vergleich zu Ergebnissen, die mit normalen Proben gewonnen wurden, Abweichungen über 10 % und müssen vermieden werden. Keine dieser Substanzen führte zu einer signifikanten Störung des Assays.

QUELLENANGABEN

- 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
- Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total Homocysteine in Plasma or Serum: Methods and Clinical Applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1779
- 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
- Nehler MR, Taylor LM Jr, Porter JM. Homocysteinemia as a Risk Factor for Atherosclerosis: A Review. *Cardiovascular Pathol* 1997;6:1-9
- 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
- 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
- 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
- Lawrence JM, Pettitt DB, Watkins M and Umekubo MA. Trends in Serum Folate after Food Fortification. *The Lancet* 1999;354:915-916
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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
- 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.
- Clinical Laboratory Standards Institute. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline-Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI, 2005.

ASSAY-PROTOKOLLE

STELLEN SIE SICHER, DASS DIE EINGEGEBENEN ANWENDERDEFINIERTEN* ASSAY-VERFAHRENSPARAMETER EXAKT DEN FÜR DAS VERWENDETE SYSTEM ANGEGBENEN PARAMETERN ENTSPRECHEN.

WEITERE GERÄTEPROTOKOLLE SIND AUF www.homocysteine.org.uk VERFÜGBAR ODER AUF ANFRAGE VOM HERSTELLER ERHÄLTICH.

BECKMAN COULTER AU400 – VERFAHRENSPARAMETER

Test No. [*]	Name [HCY]	Type [Ser.]	
Sample Volume:	[16.5] µL	Diluent Volume:	[0.0] µL
Pre-Dilution Factor:	[1]		
Reagent 1 Volume:	[250] µL	Diluent Volume:	[0.0] µL
Reagent 2 Volume:	[25] µL	Diluent Volume:	[0.0] µL
Wavelength Pri:	[340] nm		
Wavelength Sec:	[380] nm		
Reaction Method:	RATE1		
Reaction Slope	[-]		
Point 1	Fst [15]		
	Lst [27]		
Point 2	Fst []		
	Lst []		
Linearity	[100]%		
No-Lag-Time	[No]		
Min. OD		Max. OD	
L [-2.0]		H [2.5]	
Reagent OD Limit	Fst L []	Fst H []	
	Lst L []	Lst H []	
Dynamic Range:	L [1.0]	H [46.0]	
Correlation Factor:	A [1.0]	B [0.0]	
Onboard Stability Period:		[30]	
Calibration Specific:			
	Point	OD	Conc
	1 [*]	[]	[0.0]
	2 [*]	[]	[**]
	Calibration Type:		[AA]
	Formula:	[Y=AX+B]	

*Anwenderdefiniert

**Werte auf Kalibratorfläschchen eingeben

BECKMAN COULTER AU480 / AU680– PROCEDURE PARAMETERS

Test No. [*]	Name [HCY]	Type [Ser.]	
Sample Volume:	[10] µL	Diluent Volume:	[0.0] µL
Pre-Dilution Factor:	[1]		
Reagent 1 Volume:	[155] µL	Diluent Volume:	[0.0] µL
Reagent 2 Volume:	[16] µL	Diluent Volume:	[0.0] µL
Wavelength Pri:	[340] nm		
Wavelength Sec:	[380] nm		
Reaction Method:	RATE1		
Reaction Slope	[-]		
Point 1	Fst [15]		
	Lst [27]		
Point 2	Fst []		
	Lst []		
Linearity	[25]%		
No-Lag-Time	[Yes]		
Min. OD		Max. OD	
L [..]		H [..]	
Reagent OD Limit	Fst L [-2.0]	Fst H [2.5]	
	Lst L [-2.0]	Lst H [2.5]	
Dynamic Range:	L [2.0]	H [44.0]	
Correlation Factor:	A [1.0]	B [0.0]	
Onboard Stability Period:		[30]	
LIH Influence Check		[No]	
Calibration Specific:			
	Point	OD	Conc
	1 [*]	[]	[0.0]
	2 [*]	[]	[**]
	Calibration Type:		[AA]
	Formula:	[Y=AX+B]	
Stability	Reagent Blank [30] day	Calibration [14] Day	

*Anwenderdefiniert

**Werte auf Kalibratorfläschchen eingeben

BECKMAN COULTER AU5800- PROCEDURE PARAMETERS

Test No. [*]	Name [HCY]	Type [Ser.]	
Sample Volume:	[7.5] µL	Diluent Volume:	[0.0] µL
Pre-Dilution Factor:	[1]		
Reagent 1 Volume:	[115] µL	Diluent Volume:	[0.0] µL
Reagent 2 Volume:	[12] µL	Diluent Volume:	[0.0] µL
Wavelength Pri:	[340] nm		
Wavelength Sec:	[380] nm		
Reaction Method:	RATE1		
Reaction Slope	[-]		
Point 1	Fst [15]		
	Lst [27]		
Point 2	Fst []		
	Lst []		
Linearity	[25]%		
No-Lag-Time	[Yes]		
Min. OD		Max. OD	
L []		H []	
Reagent OD Limit	Fst L [-2.0]	Fst H [2.5]	
	Lst L [-2.0]	Lst H [2.5]	
Dynamic Range:	L [2.0]	H [44.0]	
Correlation Factor:	A [1.0]	B [0.0]	
Onboard Stability Period:		[30]	
LIH Influence Check		[No]	
Calibration Specific:			
	Point	OD	Conc
	1 [*]	[]	[0.0]
	2 [*]	[]	[**]
	Calibration Type:		[AA]
	Formula:	[Y=AX+B]	
Stability	Reagent Blank [30] day	Calibration [14] Day	

*Anwenderdefiniert **Werte auf Kalibratorfläschchen eingeben

ROCHE MODULAR ANALYTICS <P> - VERFAHRENSPARAMETER

Test: HCY*	Type: Ser/PI
ANALYZE	
Assay time/Point	[2 Point End]/[10]/[19] [34] [0] [0]
Wave (2nd/Primary)	[376]/[340]
S. Vol (Normal)	[16.5]
Reagent (R1) T1	[250] [0] [000000]
Reagent (R2) T2	[0] [0] [000000]
Reagent (R3) T3	[25] [0] [000000]
Abs. Limit	[32000] [Decrease] 2 Tests
Prozone Limit	[-32000] [0] [Lower]
Cell Detergent	[Detergent 1]
CALIB	
Calibration Type	[Linear]
Point	[2]
Span Point	[2]
Weight	[0]
Auto Calibration	
2 Point	[720]
SD Limit	[100]
Duplicate Limit	[10%] [32000 Abs]
Sensitivity Limit	[-99999] [99999]
S1 Abs limit	[-32000] [32000]
RANGE	
Application Code*	[] Unit [µmol/L]
Control Interval*	[]
Instrument Factor	(Y=aX+b) a=[1.0] b=[0.0]
Technical Limit	[2.0] [46.0]
Repeat Limit*	[-99999] [99999]
OTHERS	
<Standard>	(1) (2)
Calibration Code*	[] []
Concentration**	[0.00] [**]
Position*	[] []
Sample Volume	[16.5] [16.5]

*Anwenderdefiniert **Werte auf Kalibratorfläschchen eingeben

ROCHE HITACHI 917 - VERFAHRENSPARAMETER

Test: HCY*	Type: Ser/PI
ANALYZE	
Assay time/Point	[2 Point End]/[10]/[19] [34] [0] [0]
Wave (2nd/Primary)	[376]/[340]
S. Vol (Normal)	[16.5]
Reagent (R1) T1	[250] [0] [000000]
Reagent (R2) T2	[0] [0] [000000]
Reagent (R3) T3	[25] [0] [000000]
Abs. Limit	[32000] [Decrease] 2 Tests
Prozone Limit	[-32000] [0] [Lower]
Cell Detergent	[Detergent 1]
CALIB	
Calibration Type	[Linear]
Point	[2]
Span Point	[2]
Weight	[0]
Auto Calibration	
2 Point	[168]
SD Limit	[100]
Duplicate Limit	[10%] [32000 Abs]
Sensitivity Limit	[-99999] [99999]
S1 Abs limit	[-32000] [32000]
RANGE	
Application Code*	[] Unit [µmol/L]
Control Interval*	[]
Instrument Factor	(Y=aX+b) a=[1.0] b=[0.0]
Technical Limit	[2.0] [46.0]
Repeat Limit*	[-99999] [99999]
OTHERS	
<Standard>	(1) (2)
Calibration Code*	[] []
Concentration**	[0.00] [**]
Position*	[] []
Sample Volume	[16.5] [16.5]

*Anwenderdefiniert **Werte auf Kalibratorfläschchen eingeben

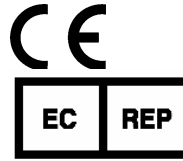
COBAS INTEGRA 800 – VERFAHRENSPARAMETER

GENERAL		
Test:	Test ID:	8-643
	Short Name:	HCYS
	Long Name:	Homocysteine
	Test No.:	643
	Version No.:	87A.00
General	Test Class:	Substrate
	Default Sample Type:	Serum
	Measurement Mode:	Abs
	Clot Detection:	Enabled
CALIBRATION		
	Selected Calibrator:	User Defined
Calibrator Editor:	Short Name:	CHCY
	Long Name:	HCYS Calibrator
	Version No.:	87A.00
Calibrator Definitions:	No. of Standards	2
	Replicate:	Duplicate
	Sequence:	No Interval
	BOD Action:	None
DILUENT		
	Selected Pre-diluent:	None
	Selected Diluent:	None
PIPETTING		
Sample & Control Definitions:	Pre-dilution:	Disabled
Pipetting Parameter	Reaction Mode:	R1-S-SR
	Pipetting Depth:	Normal
Pipetting Volumes	S:	Specimen: 10.00 µL Water: 4.00 µL
	R1:	Reagent: 140 µL Water: 0 µL
	SR:	Reagent: 14 µL Water: 2 µL
CASSETTE		
Cassette	Cassette ID:	87-6340-0
	Short Name:	HCYS
	Long Name:	Homocysteine
	Version:	87A.00
Development channel COBAS c pack	No. of tests:	100
	Container B:	Empty – Volume (mL): 0.00
	Container A:	R1 – Volume (mL): *
	Container C:	R2 – Volume (mL): *
Mixing	By BOD:	Disabled
On-board Stability	On-board Stability:	Enabled-Time to use: 30 days
CALCULATION		
General	ABS Calculation Model:	Kinetic
	Wavelength L1:	340 nm
	Wavelength L2:	378 nm
	Reaction Direction:	Decrease
	Calculation Point	First: 58 Last: 98
	Standard Unit:	umol/L
Calibration:	Curve Direction Check:	Off
	Calculation Model:	Linear Regression
CHECKS		
	Reagent Range:	Low Limit: Disabled High Limit: Disabled
	Test Range:	Low Limit: 1.0 High Limit: 46.0
	Kinetic:	Linearity Limit: Disabled
	Replicate Deviation:	Disabled
	Activity:	None
	Antigen Excess:	Disabled
	Lin Reg Curve Range:	Disabled

*Anwenderdefiniert



Axis-Shield Diagnostics Ltd.,
The Technology Park, Dundee,
DD2 1XA, UK
Tel.: +44 (0) 1382 422000
Fax: +44 (0) 1382 422088
E-Mail: axd.axis-shield@alere.com
Internet: www.axis-shield.com



EC Authorized Representative:

Medical Device Safety Service GmbH (MDSS)
Schiffgraben 41,
30175 Hannover,
Germany

Tel.: + (49) 511 6262 8630
Fax: + (49) 511 6262 8633

ERLÄUTERUNG DER VERWENDETEN SYMBOLE			
	Medizinprodukt für die <i>in-vitro</i> -Diagnostik		Verwendbar bis
	Bestellnummer		Chargen-Code
	Kit-Komponente: Reagenz		Kit-Komponente: Kalibrator
	Gebrauchsanweisung beachten		Hersteller
	Lagerungsbedingungen		Im Dunkeln lagern
	Verschreibungspflichtig		