

Nur für die *In-vitro*-Diagnostik und nur für die
Anwendung durch Fachpersonal
Kundendienst und technischer Support: 1-800-822-
2947
Kunden außerhalb der USA: +49 6155 780 210



Abaxis, Inc.
3240 Whipple Rd.
Union City, CA 94587
USA



ABAXIS Europe GmbH
Bunsenstr. 9-11
64347 Griesheim
Germany

1. Verwendungszweck

Die Piccolo® MetLac 12-Funktionsprofil-Reagenzien-Disk für das Piccolo Xpress®-Analysesystem für klinische Chemie dient zur quantitativen *In-vitro*-Bestimmung von Albumin, Calcium, Chlorid, Creatinin, Glucose, Lactat, Magnesium, Phosphor, Kalium, Natrium, Gesamtkohlendioxid und Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN) in Lithium-heparinisiertem Vollblut oder Lithium-heparinisiertem Plasma in einem klinischen Labor oder an einem Point-of-Care-Standort.

2. Zusammenfassung und Erläuterung der Tests

Die Piccolo MetLac 12-Funktionsprofil-Reagenzien-Disk und das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie stellen ein *In-vitro*-Diagnosesystem dar, das den Arzt bei der Diagnose und Behandlung folgender Störungen unterstützt:

Albumin:	Leber- und Nierenerkrankungen
Calcium:	Nebenschilddrüsen-, Knochen- und chronische Nierenerkrankungen, Tetanie
Chlorid:	Dehydratation, anhaltende Diarrhöe und Erbrechen, Nierentubuluserkrankungen, Hyperparathyreoidismus, Verbrennungen, Nierenerkrankungen mit Salzverlust, Hyperhydratation und Thiazidtherapie
Creatinin:	Nierenerkrankungen und Dialyseüberwachung.
Glucose:	Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels einschließlich Diabetes mellitus bei Erwachsenen und Jugendlichen sowie Hyperglykämie
Lactat:	Lactatmessungen werden bei der Diagnose und Behandlung von Lactatazidose, bei der Überwachung von Gewebehypoxie und bei der Diagnose von Hyperlactatämie eingesetzt.
Magnesium:	Hypomagnesiämie und Hypermagnesiämie
Phosphor:	Dehydratation, Diabetes, Nebenschilddrüsen- und Nierenerkrankungen.
Kalium:	Glomeruläre oder tubuläre Nierenerkrankungen, adrenokortikale Insuffizienz, diabetische Ketoazidose, exzessive intravenöse Kaliumtherapie, Sepsis, Panhypopituitarismus, <i>In-vitro</i> -Hämolyse, Hyperaldosteronismus, Mangelernährung, Hyperinsulinismus, metabolische Alkalose und gastrointestinale Verluste
Natrium:	Dehydratation, Diabetes insipidus, Verlust hypotoner gastrointestinaler Flüssigkeiten, Salzvergiftung, selektive Unterdrückung des Durstgefühls, Hautverluste, Verbrennungen, Schweißausbrüche, Hyperaldosteronismus, ZNS-Störungen, Verdünnungshyponatriämie, Verlusthyponatriämie und Pseudohyponatriämie sowie Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
Gesamtkohlendioxid:	Primäre metabolische Alkalose und Azidose sowie primäre respiratorische Alkalose und Azidose
Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN):	Nierenerkrankungen und metabolische Erkrankungen

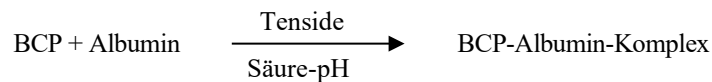
Wie bei allen diagnostischen Testverfahren sind vor der endgültigen Diagnose die Ergebnisse aller anderen Testverfahren, einschließlich des klinischen Zustands, des Patienten zu berücksichtigen.

3. Verfahrensprinzip

Albumin (ALB)

In früheren Methoden wurde Albumin unter anderem mit Fraktionierungstechniken^{1,2,3} und dem Tryptophangehalt von Globulinen gemessen.^{4,5} Diese Methoden waren in der Durchführung umständlich und nicht spezifisch genug. Zwei immunchemische Techniken werden als Referenzmethoden in Betracht gezogen, sind jedoch teuer und zeitaufwändig.⁶ Farbstoffbindungs-Assays sind die zur Bestimmung von Albumin gebräuchlichsten Methoden. Am häufigsten wird in den Farbstoffbindungs-Assays Bromkresolgrün (BCG) eingesetzt, das jedoch zu einer Überschätzung der Albuminkonzentration führen kann, insbesondere an der unteren Grenze des Normalbereichs.⁷ Bromkresolpurpur (BCP) hat unter den verwendeten Farbstoffen die höchste Spezifität.^{8,9}

Bei Bindung mit Albumin wechselt Bromkresolpurpur (BCP) seine Farbe von gelb zu blau. Das Extinktionsmaximum ändert sich mit dem Farbwechsel.

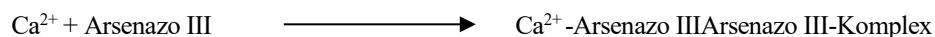


Gebundenes Albumin ist proportional zur Albuminkonzentration in der Probe. Es handelt sich hierbei um eine Endpunktreaktion, die als Extinktion bei 600 nm gemessen wird.

Calcium (CA)

In ersten zur Analyse von Calcium eingesetzten Verfahren wurde Calcium mit einem Überschuss an Anionen ausgefällt.^{10,11,12} Ausfällungsverfahren sind jedoch aufwändig und häufig ungenau. Die Referenzmethode für Calcium ist die Atomabsorptionsspektroskopie; diese ist jedoch für die routinemäßige Anwendung nicht geeignet.¹³ Spektrophotometrische Methoden unter Verwendung von Indikatoren wie *o*-Kresolphthalein-Komplexon (CPC) oder Arsenazo III Metallochrom-Indikatoren wie Arsenazo III werden am meisten verwendet.^{14,15,16} Arsenazo-III besitzt eine hohe Affinität für Calcium und ist im Gegensatz zu CPC nicht temperaturabhängig.

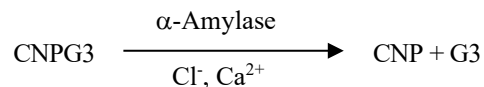
Das Calcium in der Patientenprobe bindet sich an Arsenazo III unter Bildung eines Calcium-Farbstoffkomplexes.



Die Endpunktreaktion wird bei 405 nm, 467 nm und 600 nm überwacht. Die Calciummenge in der Probe ist proportional zur Extinktion.

Chlorid (CL⁻)

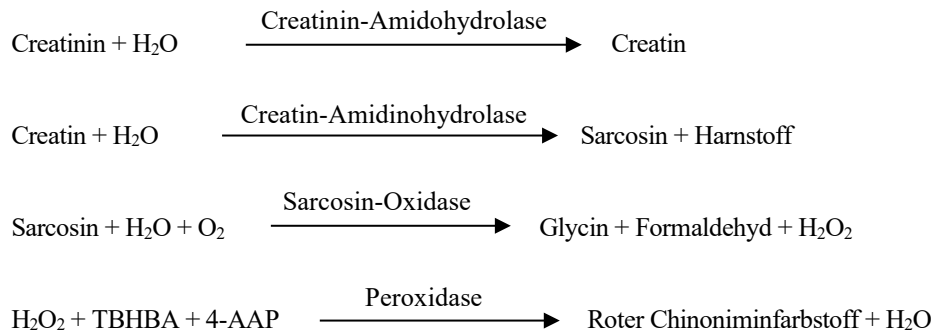
Die Chlorid-Methode von Abaxis beruht auf der Bestimmung der chloridabhängigen Aktivierung von α -Amylase. Deaktivierte α -Amylase wird durch Zugabe des Chloridions reaktiviert und ermöglicht eine Reassoziierung von Calcium mit dem Enzym. Die Reaktivierung der α -Amylaseaktivität ist proportional zur Konzentration der Chloridionen in der Probe. Die reaktivierte α -Amylase wandelt das Substrat 2-Chlor-*p*-nitrophenyl- α -D-maltotriosid (CNPG3), in 2-Chlor-*p*-nitrophenol (CNP) um, wobei Farbe α -Maltotriose (G3) entstehen. Die Reaktion wird bichromatisch gemessen, und die Erhöhung der Extinktion ist direkt proportional zur reaktivierten α -Amylaseaktivität und der Chlorid-Konzentration in der Probe.¹⁷



Creatinin (CRE)

Die 1886 eingeführte Jaffe-Methode wird noch immer weithin zur Bestimmung der Creatininspiegel im Blut eingesetzt. Die heutige Referenzmethode kombiniert den Einsatz von Fullererde (Floridin) mit der Jaffe-Methode und bewirkt so eine Verbesserung der Reaktionsspezifität.^{18,19} Es wurden enzymatische Methoden entwickelt, die eine bessere Creatininspezifität aufweisen, als die verschiedenen Abwandlungen der Jaffe-Methode.^{20,21,22} Methoden unter Verwendung des Enzyms Creatinin-Amidohydrolase eliminieren das Problem der Störungen durch Ammoniumionen, welches bei Verfahren mit Creatinin-Iminohydrolase auftritt.²³

Bei den gekoppelten Enzymreaktionen hydrolysiert Creatinin-Amidohydrolase das Creatinin zu Creatin. Als zweites Enzym wirkt Kreatin-Amidohydrolase als Katalysator für die Bildung von Sarcosin aus Creatin. Sarcosinoxidase bewirkt die Oxidation von Sarcosin zu Glycin, Formaldehyd und Wasserstoffperoxid (H₂O₂). Bei der Trinder-Reaktion katalysiert Peroxidase die Reaktion zwischen Wasserstoffperoxid, 2,4,6-Tribrom-3-hydroxybenzoesäure [TBHBA] und 4-Aminoantipyridin [4-AAAP] zum roten Farbstoff Chinonimin. Kaliumferrocyanid und Ascorbatoxidase werden dem Reaktionsgemisch zugesetzt, um eine mögliche Interferenz von Bilirubin bzw. Ascorbinsäure auf ein Mindestmaß zu beschränken.



Die Creatininkonzentration in der Probe wird mit zwei Küvetten bestimmt. Das endogene Creatin wird in der Blindwertküvette gemessen und von der Gesamtsumme aus endogenem Creatin und durch Enzymreaktionen in der Testküvette gebildetem Creatin subtrahiert. Wenn das endogene Creatin aus den Berechnungen ausgeschlossen wird, ist die Creatininkonzentration proportional zur Intensität der produzierten roten Farbe. Die Endpunktreaktion wird als die Differenz in der Extinktion zwischen 550 nm und 600 nm gemessen.

eGFR (berechnet)

Serum-Creatinin wird routinemäßig als Indikator für die Nierenfunktion gemessen. Da der Creatininspiegel von Alter, Geschlecht und Rasse abhängt, lassen sich chronische Nierenerkrankungen (CNE) nicht ausschließlich durch die Messung des Serum-Creatinins diagnostizieren. Daher empfiehlt das National Kidney Disease Education Program ausdrücklich die routinemäßige Bestimmung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) bei Messungen des Serum-Creatinins bei Patienten über 18 Jahren. Eine routinemäßige Bestimmung der eGFR bei jeder Messung des Serum-Creatinins ermöglicht die Feststellung von Nierenfunktionsstörungen und erleichtert die Diagnose einer CNE. Errechnete eGFR-Werte unter <60 ml/min weisen in der Regel auf ein erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Verlauf einer CNE hin.^{24,25,26}

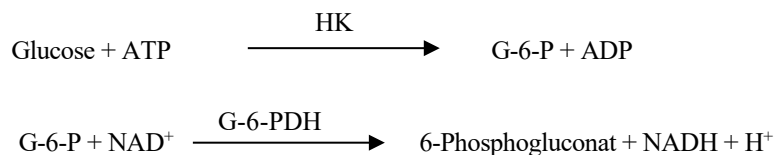
Die Berechnung des eGFR-Werts erfolgt durch Piccolo unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Rasse des jeweiligen Patienten. Das Piccolo-Verfahren für Creatinin ist auf die IDMS-Referenzmethode für Creatinin zurückzuführen, sodass die folgende Formel der MDRD-Gleichung für die Berechnung des eGFR-Werts verwendet werden kann.

$$\text{GFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{S}_{\text{Cr}})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,212 \text{ bei Afroamerikanern})$$

Glucose (GLU)

Messungen der Glucosekonzentration wurden anfangs mit Kupferreduktionsmethoden (wie Folin-Wu²⁷ und Somogyi-Nelson^{28,29}) vorgenommen. Die mangelnde Spezifität der Kupferreduktionsmethoden führte zur Entwicklung quantitativer Verfahren unter Verwendung der Enzyme Hexokinase und Glucose-Oxidase. Der in der Piccolo MetLac 12-Nierenfunktionsprofil-Reagenzien-Disk verwendete Glucosetest ist eine modifizierte Version der Hexokinase-Methode, welche als Grundlage für die Glucose-Referenzmethode vorgeschlagen wird.³⁰

Die durch Hexokinase (HK) katalysierte Reaktion von Glucose mit Adenosintriphosphat (ATP) ergibt Glucose-6-Phosphat (G-6-P) und Adenosindiphosphat (ADP). Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) katalysiert die Umsetzung von G-6-P zu 6-Phosphogluconat und die Reduktion von Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid (NAD⁺) zu NADH.

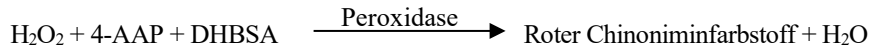


Die Extinktion wird bichromatisch bei 340 nm und 850 nm gemessen. Die Bildung von NADH ist direkt proportional zu der in der Probe vorhandenen Glucosemenge.

Lactat (LAC)

Beim Abaxis-Verfahren wird Lactat (LAC) durch Lactatoxidase (LOX) zu Pyruvat und Wasserstoffperoxid (H₂O₂) oxidiert. Peroxidase katalysiert die Reaktion von H₂O₂, 4-Aminoantipyrin (4-AAP) und 3,5-Dichlor-2-hydroxybenzolsulfonsäure (DHBSA) zu einem roten Chinonimin-farbstoff.

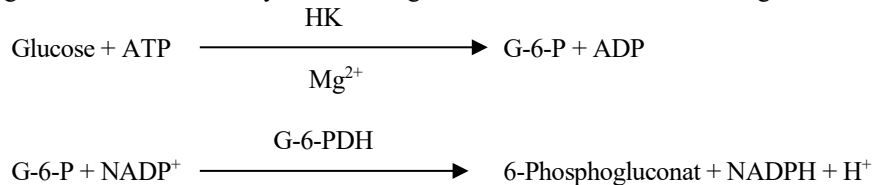




Die Bildungsgeschwindigkeit des roten Farbstoffs ist proportional zur LAC-Konzentration in der Probe. Die Reaktion wird bichromatisch bei 515 nm und 600 nm gemessen.

Magnesium (MG)

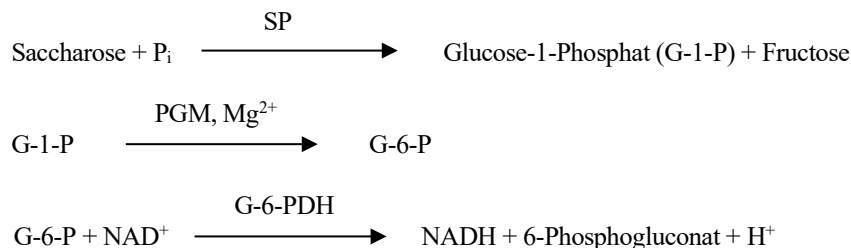
Das Hexokinase-(HK)-Aktivierungsverfahren für Magnesium ist die für das Piccolo-System in Bezug auf Sensitivität, Präzision und Genauigkeit am besten geeignete Methode.³¹ Die enzymatische Magnesiummethode lässt sich wie folgt beschreiben:



Die geschwindigkeitsbegrenzende Reaktion ist die HK-Reaktion. Das in der Probe vorhandene Magnesium aktiviert die Hexokinase (HK), die ihrerseits die Umwandlung von Glucose zu Glucose-6-phosphat (G-6-P) und ADP katalysiert. G-6-P reagiert mit Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADP⁺) unter Bildung von reduziertem Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADPH) und 6-Phosphogluconat in Gegenwart von Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH). Dabei handelt es sich um eine kinetische Reaktion erster Ordnung. Die Bildungsgeschwindigkeit von NADPH ist direkt proportional zu der in der Probe vorhandenen Magnesiummenge. Die Extinktion wird bichromatisch bei 340 nm und 405 nm ermittelt.

Phosphor (PHOS)

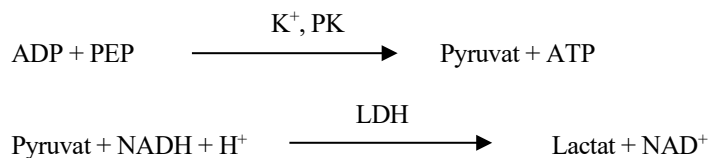
Die für das Abaxis-System am besten geeignete enzymatische Methode verwendet durch Phosphoglucomutase (PGM) und Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PDH) gekoppelte Saccharose-Phosphorylase (SP).^{32,33} Das enzymatische System bildet für jedes in der Probe vorhandene Phosphor-Mol ein Mol NADH. Die Menge an gebildetem NADH wird als Endpunkt bei 340 nm gemessen.



Kalium (K⁺)

Es wurden spektralphotometrische Methoden entwickelt, die die Messung der Kaliumkonzentration mit Standardgeräten der klinischen Chemie ermöglichen. Die enzymatische Methode von Abaxis beruht auf der Aktivierung von Pyruvatkinase mit Kalium und weist eine hervorragende Linearität und vernachlässigbare Anfälligkeit gegen endogene Substanzen auf.^{34,35,36} Störungen durch Natrium- und Ammoniumionen werden durch Zugabe von Kryptofix bzw. Glutaminsynthetase minimiert.³⁴

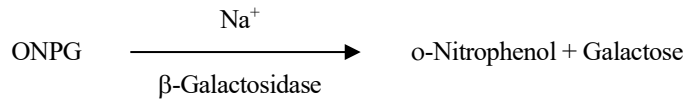
In der gekoppelten Enzymreaktion dephosphoryliert Pyruvatkinase (PK) Phosphoenolpyruvat und bildet Pyruvat. Lactatdehydrogenase (LDH) katalysiert die Umwandlung von Pyruvat in Lactat. Damit einhergehend wird NADH zu NAD⁺ oxidiert. Die Geschwindigkeit der Extinktionsänderung zwischen 340 nm und 405 nm ist auf die Umwandlung von NADH zu NAD⁺ zurückzuführen und ist direkt proportional zur Menge des in der Probe vorhandenen Kaliums.



Natrium (Na⁺)

Es wurden kolorimetrische und enzymatische Methoden entwickelt, die die Messung der Natriumkonzentration mit Standardgeräten der klinischen Chemie ermöglichen.^{37,38,39} Bei der enzymatischen Reaktion von Abaxis wird β-Galactosidase durch das Natrium in

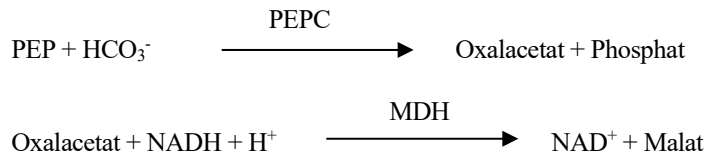
der Probe aktiviert. Das aktivierte Enzym katalysiert die Reaktion von o-Nitrophenyl-β-galactopyranosid (ONPG) zu o-Nitrophenol und Galactose.



Gesamtkohlendioxid (tCO₂)

Das Gesamtkohlendioxid im Serum oder Plasma liegt in Form von gelöstem Kohlendioxid, Carbaminderivaten von Proteinen, Bicarbonat, Carbonationen und Kohlensäure vor. Gesamtkohlendioxid kann mithilfe von pH-Indikatoren, CO₂-Elektroden- und spektrophotometrischen enzymatischen Methoden gemessen werden, die alle ausnahmslos genaue und präzise Ergebnisse liefern.^{40,41} Die enzymatische Methode eignet sich gut für den routinemäßigen Einsatz in einem Blutchemieanalysegerät, ohne das Verfahren komplizierter zu machen.

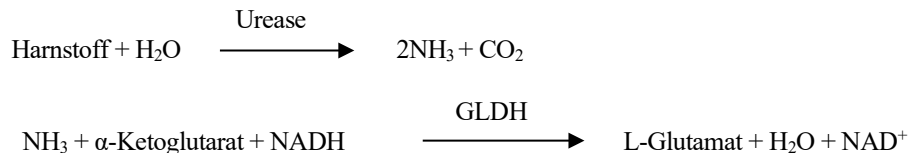
Bei der enzymatischen Methode wird die Probe zunächst alkalisch eingestellt, um alle Formen von Kohlendioxid (CO₂) in Bicarbonat (HCO₃⁻) umzuwandeln. Danach reagieren Phosphoenolpyruvat (PEP) und HCO₃⁻ miteinander und bilden in Gegenwart von Phosphoenolpyruvatcarboxylase (PEPC) Oxalacetat und Phosphat. Die Malatdehydrogenase (MDH) katalysiert die Umsetzung von Oxalacetat und reduziertem Nicotinamadeninucleotid (NADH) zu NAD⁺ und Malat. Die durch die Umwandlung von NADH zu NAD⁺ herbeigeführte Geschwindigkeit der Extinktionsänderung ist direkt proportional zur der in der Probe vorhandenen Menge von tCO₂.



Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN)

Harnstoff kann sowohl direkt als auch indirekt gemessen werden. Die Diacetylmonoxim-Reaktion, die einzige Methode zur direkten Messung von Harnstoff, wird häufig angewendet, erfordert jedoch den Einsatz gefährlicher Reagenzien.⁴² Indirekte Methoden messen das aus dem Harnstoff gebildete Ammoniak; der Einsatz des Enzyms Urease hat die Spezifität dieser Tests erhöht.⁴³ Das Ammoniak wird mittels verschiedener Methoden quantitativ bestimmt, darunter auch durch Nesslerisierung (Säuretitration), mittels der Berthelot-Methode^{44,45} und gekoppelten Enzymreaktionen.^{46,47} Katalysierte Berthelot-Verfahren haben sich jedoch beim Messen von Ammoniak als unzuverlässig erwiesen.⁴⁸ Gekoppelte Enzymreaktionen lassen sich schnell durchführen, sie haben eine hohe Spezifität für Ammoniak und sind in der Anwendung weit verbreitet. Ein derartiges Verfahren wurde als mögliche Referenzmethode vorgeschlagen.⁴⁹

Bei der gekoppelten Enzymreaktion hydrolysiert Urease den Harnstoff zu Ammoniak und Kohlendioxid. Durch Vereinigung von Ammoniak mit α-Ketoglutarat und reduziertem Nicotinamadeninucleotid (NADH) wird das NADH vom Enzym Glutamatdehydrogenase (GLDH) zu NAD⁺ oxidiert.



Die Geschwindigkeit der Extinktionsänderung zwischen 340 nm und 405 nm ist auf die Umwandlung von NADH zu NAD⁺ zurückzuführen und ist direkt proportional zur Menge des in der Probe vorhandenen Harnstoffs.

4. Funktionsprinzip

Grundsätze und Grenzen des Verfahrens sind im Bedienungshandbuch für das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie aufgeführt.

5. Beschreibung der Reagenzien

Reagenzien

Jede Piccolo MetLac 12-Funktionsprofil-Reagenzien-Disk beinhaltet lyophilisierte testspezifische Reagenzien-Beads (Beschreibung siehe unten). In jeder Disk ist ein trockenes Blindprobenreagenz (bestehend aus Puffer, Tensiden, Hilfsstoffen und Konservierungsmitteln) zur Berechnung der Konzentrationen an Albumin (ALB), Chlorid (CL⁻), Calcium (CA), Glucose (GLU), Lactat (LAC), Magnesium (MG), Phosphor (PHOS), Kalium (K⁺), Natrium (NA⁺), Gesamtkohlendioxid (tCO₂) und Blut-Harnstoff-

Stickstoff (BUN) enthalten. Zur Berechnung der Creatininkonzentrationen (CRE) beinhaltet die Disk ein speziell dafür vorgesehene Blindprobenreagenz. Jede Disk enthält außerdem ein aus Tensiden und Konservierungsmitteln bestehendes Verdünnungsmittel.

Tabelle 1: Reagenzien

Komponenten	Menge/Disk
N-Acetylcystein	60 µg
Adenosin-5'-diphosphat	36 µg
Adenosin-5'-diphosphat, Lithiumsalz	40 µg
Adenosin-5'-triphosphat	22 µg
Adenosin 5'-triphosphat, Dinatriumsalz	28 µg
a-Ketoglutar säure	19 µg
4-Aminoantipyrin	27 µg
4-Aminoantipyrinhydrochlorid	4 µg
Amylase	0,036 E
Arsenazo III, Natriumsalz	1,7 µg
Ascorbatoxidase (<i>Cucurbita spp.</i>)	0,3 E
Brij	3 µg
Bromkresolpurpur, Natriumsalz	0,2 µg
Calciumacetat	25 µg
Zitronensäure	735 µg
Zitronensäure, Trinatriumsalz	567 µg
2-Chloro-4-nitrophenyl- α -maltotriosid (CNPG3)	53 µg
Creatinamidinohydrolase (<i>Actinobacillus spp.</i>)	3 E
Creatininamidohydrolase (<i>Pseudomonas spp.</i>)	1 E
3,5-Dichlor-2-hydroxybenzolsulfonsäure, Natriumsalz (DHBSA)	31 µg
Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA)	182 µg
Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Dinatriumsalz	17 µg
Ethylenglycol-bis(β -aminoethylether)-N,N,N',N'-Tetraessigsäure (EGTA)	19 µg
β -Galactosidase	0,005 E
Glucose-1,6-Diphosphat	1 µg
L-Glutaminsäure	9,2 µg
Glucose-6-Phosphatdehydrogenase	0,1 E
Glutamatdehydrogenase	0,1 E
Glutaminsynthetase	0,17 E
Hexokinase	0,1 E
Imidazol	29 µg
Lactatdehydrogenase (Hühnerherz)	0,13 E
Lactatoxidase	0,002 E
Lithiumhydroxid, Monohydrat	23 µg
Magnesiumacetat, Tetrahydrat	67 µg
Magnesiumchlorid, Hexahydrat	2 µg
Magnesiumsulfat	33 µg
Malatdehydrogenase	0,1 E

Tabelle 1: Reagenzien (Fortsetzung)

Komponenten	Menge/Disk
Manganchlorid	10 µg
D-Mannitol	1051 µg
Methyliertes Cyclodextrin	314 µg
2-Methyl-4-isothiazolin-3-on-hydrochlorid (MIT)	4,2 µg
β -Nicotinamidadeninucleotid (NAD)	83 µg

β-Nicotinamidadenindinucleotidphosphat, Natriumsalz (NADP)	30 µg
β-Nicotinamidadenindinucleotid, reduziert (NADH)	36 µg
<i>o</i> -Nitrophenyl-β-D-galactopyranosid (ONPG)	22 µg
n-Octylglucosid	31 µg
4,7,13,16,21-Pentaoxa-1,10-diazabicyclo[8.8.5]Tricosan (Kryptofix 221)	86 µg
Peroxidase (Meerrettich)	1 E
Phosphoenolpyruvat	57 µg
Phosphoenolpyruvatcarboxylase	0,001 E
Phosphoglucomutase	0,035 E
Pluronic F68	1 µg
Polyethylenglycol, 8000	4 µg
Kaliumferrocyanid	0,7 µg
Pyruvatkinase	0,01 E
Sarcosinoxidase (Mikroorganismus)	1 E
Saccharose	74 µg
Saccharosephosphorylase	0,07 E
Natriumchlorid	69 µg
2,4,6-Tribrom-3-hydroxybenzoesäure (TBHBA)	188 µg
Triethanolaminhydrochlorid	214 µg
Triton X-100	26 µg
Urease (Schwertbohne)	0,05 E
Puffer, Tenside, Hilfsstoffe und Konservierungsmittel	

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Für die *In-vitro*-Diagnostik.
- Der Verdünnungsmittelbehälter in der Reagenzien-Disk wird beim Schließen des Schubfachs des Analysesystems automatisch geöffnet. Eine Disk mit einem geöffneten Verdünnungsmittelbehälter darf nicht wiederverwendet werden. Vor dem Schließen des Schubfachs prüfen, ob die Probe bzw. Kontrolle in die Disk eingesetzt worden ist.
- Gebrauchte Reagenzien-Disks enthalten menschliche Körperflüssigkeiten. Beim Umgang und bei der Entsorgung von gebrauchten Disks sind die Grundsätze der Guten Laborpraxis einzuhalten.⁵⁰ Anweisungen zur Beseitigung von verschütteten oder ausgelaufenen biologischen Gefahrstoffen sind im Bedienungshandbuch für das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie zu finden.
- Die Reagenzien-Disks sind aus Kunststoff hergestellt und können beim Herunterfallen zerbrechen oder absplittern. Nach Fallenlassen einer Disk darf diese keinesfalls wiederverwendet werden, da die Gefahr besteht, dass sie biologische Gefahrstoffe in den Innenraum des Analysegeräts sprühen kann.
- Reagenzien-Beads können Säuren oder Basen enthalten. Bei Einhaltung der empfohlenen Umgangsvorschriften kommt die Bedienungsperson nicht in Kontakt mit den Reagenzien-Beads. Im Umgang mit den Beads (z. B. beim Reinigen nach Fallenlassen und Zerbrechen einer Reagenzien-Disk) Verschlucken, Hautkontakt und Einatmen der Reagenzien-Beads vermeiden.

Anweisungen zum Umgang mit Reagenzien

Reagenzien-Disks können ohne vorheriges Erwärmen sofort aus dem Kühlschrank heraus verwendet werden. Vor Gebrauch dürfen die Disks nicht länger als 48 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Den verschweißten Beutel öffnen und die Disk herausnehmen, wobei darauf zu achten ist, dass Sie den Barcode-Ring auf der Oberseite der Reagenzien-Disk nicht berühren. Eine innerhalb von 20 Minuten nach Öffnen des Beutels nicht verwendete Disk muss entsorgt werden.

Lagerung

Die in ihren Folienbeuteln verschweißten Reagenzien-Disks bei 2–8 °C lagern. Geöffnete oder ungeöffnete Disks vor direkter Sonneneinstrahlung oder Temperaturen von über 32 °C schützen. Reagenzien-Disks dürfen nur bis zu dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum verwendet werden. Das Verfallsdatum ist auch verschlüsselt in dem auf dem Barcode-Ring aufgedruckten Barcode enthalten. Nach Ablauf des Verfallsdatums der Reagenzien erscheint auf der Anzeige des Piccolo Xpress-Analysesystems für klinische Chemie eine Fehlermeldung.

Anzeichen von Instabilität oder Zersetzung der Reagenzien-Disks

Bei aufgerissenen oder anderweitig beschädigten Beuteln kann Feuchtigkeit zur unbenutzten Disk vordringen und die Leistungseigenschaften der Reagenzien beeinträchtigen. Keinesfalls Disk aus beschädigten Beuteln verwenden.

6. Analysegerät

Vollständige Angaben zur Anwendung des Piccolo Xpress-Analysesystems für klinische Chemie sind dem Bedienungshandbuch zu entnehmen.

7. Probennahme und -aufbereitung

Methoden der Probennahme sind im Abschnitt „Probennahme“-Abschnitt des Bedienungshandbuchs für das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie beschrieben.

- Das mindestens erforderliche Probenvolumen ist ~100 µl heparinisertes Vollblut, heparinisertes Plasma, Serum oder Kontrollmaterial. Die Probenkammer der Reagenzien-Disk kann ein Probenvolumen bis zu 120 µl aufnehmen.
- Durch Venenpunktion erhaltene Vollblutproben müssen homogen sein, bevor eine Probe auf die Reagenzien-Disk überführt wird. Erst kurz vor Überführung der Probe das Entnahmeröhrchen mehrmals vorsichtig überkopf schwenken. Das Sammelröhrchen nicht schütteln; Schütteln kann zu Hämolyse führen.
- Hämolyse kann bei **Kalium**-Assays zu fälschlich erhöhten Ergebnissen führen. Bei der Analyse von Vollblutproben wird dieses Problem eventuell nicht erkannt (die Kaliumausschüttung aus nur 0,5 % der Erythrozyten kann den Kalium-Serumspiegel um 0,5 mmol/l erhöhen). Außerdem können selbst nicht hämolysierte Proben, die nicht unverzüglich aufbereitet werden, infolge des intrazellulären Kaliumausstroms erhöhte Kaliumkonzentrationen aufweisen.⁵¹
- Vor der Venenpunktion zur Entnahme von Vollblutproben für die **Lactat**-Bestimmung sollte der Patient 2 Stunden lang ruhen und eine Überanstrengung des Unterarms vermeiden. Das Blut sollte entweder ohne Stauschlauch oder sofort nach Anlegen des Stauschlauchs entnommen werden. Die Analyse des Lactats bzw. die Trennung der Blutzellen vom Plasma sollte schnellstmöglich nach der Blutentnahme erfolgen. Aufgrund der Glykolyse kommt es im Vollblut sehr schnell zu einer Erhöhung des Lactatspiegels.⁵² In Abwesenheit von anti-glykolytischen Substanzen steigt Blutlactat bei Raumtemperatur um 0,01 bis 0,02 mmol/l/min an.⁵³
- Bei allen anderen Methoden sind durch Venenpunktion erhaltene Vollblutproben innerhalb von 60 Minuten nach der Entnahme zu analysieren.^{54,55} **Glucose**-Konzentrationen werden von der Zeit, die nach der letzten Nahrungsaufnahme des Patienten verstrichen ist, sowie von der Art der entnommenen Probe beeinflusst. Um aussagefähige und genaue Glucoseergebnisse zu erhalten, sollte der Patient mindestens 12 Stunden vor der Probenahme gefastet haben. In nicht zentrifugierten, bei Raumtemperatur gelagerten Proben sinkt die Glucosekonzentration innerhalb von 1 Stunde um etwa 5-12 mg/dl.⁵⁶
- Die Kühlung von Vollblutproben kann zu signifikanten Änderungen der **Creatinin**- und **Glucose**-Konzentrationen führen.⁵⁷ Wenn die Probe nicht innerhalb von 60 Minuten nach Entnahme analysiert werden kann, kann das Plasma oder Serum von den übrigen zellulären Bestandteilen des Bluts getrennt und in mit Kappen verschlossenen Teströhrchen bei 2–8 °C aufbewahrt werden.
- Für Vollblut- oder Plasmaproben nur Lithiumheparin-evakuierte Probenentnahmeröhrchen (grüner Stopfen) verwenden.
- Die Konzentration an **Gesamtkohlendioxid** lässt sich am genauesten bestimmen, wenn der Assay sofort nach Öffnen des Teströhrchens und so schnell wie möglich nach Entnahme und Aufarbeitung des Bluts im ungeöffneten Röhrchen durchgeführt wird. Die Umgebungsluft enthält weit weniger Kohlendioxid als Plasma, und gasförmiges gelöstes Kohlendioxid entweicht aus der Probe in die Luft, wodurch sich der Kohlendioxidwert binnen einer Stunde um bis zu 6 mmol/l verringert.⁵⁸
- Die Analyse sollte innerhalb von 10 Minuten nach Überführung der Probe in die Reagenzien-Disk beginnen.

8. Verfahren

Lieferumfang

- Eine Piccolo MetLac 12-Funktionsprofil-Reagenzien-Disk, Teile-Nr.: 400-1037 (eine Schachtel Disks, Teile-Nr.: 400-0037)

Erforderliche, nicht im Lieferumfang enthaltene Materialien

- Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie
- Probentransferpipetten (festes Volumen ca. 100 µl) und Spitzen werden mit jedem Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie geliefert und können bei Abaxis nachbestellt werden.

- Im Handel erhältliche und von Abaxis empfohlene Kontrollreagenzien (zugelassene Kontrollmaterialien und Erwartungswerte erfragen Sie bitte beim technischen Kundendienst von Abaxis)
- Zeitgeber

Testparameter

Für den Betrieb des Piccolo Xpress-Analysesystems für klinische Chemie müssen die Umgebungstemperaturen zwischen 15°C und 32 °C erforderlich. Die Analysedauer einer Piccolo MetLac 12-Funktionsprofil-Reagenzien-Disk beträgt weniger als 14 Minuten. Das Analysesystem hält die Reagenzien-Disk während des Messintervalls auf einer Temperatur von 37 °C.

Testverfahren

Das komplette Probennahmeverfahren sowie schrittweise Bedienungsanweisungen sind im Bedienungshandbuch für das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie ausführlich beschrieben.

Kalibrierung

Das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie wird vor dem Versand vom Hersteller kalibriert. Der auf dem Barcode-Ring aufgedruckte Barcode enthält die für das Analysesystem disk-spezifischen Kalibrierdaten. Siehe Bedienungshandbuch zum Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie.

Qualitätskontrolle

Das Bedienungshandbuch enthält ausführliche Erläuterungen zur Analyse, Aufzeichnung, Interpretation und grafischen Darstellung von Kontrollergebnissen für das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie. Abaxis empfiehlt die Durchführung von Kontrolltests gemäß den nationalen, bundesstaatlichen und regionalen Bestimmungen.

9. Ergebnisse

Das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie berechnet und druckt die Analytkonzentrationen der Probe automatisch aus. Einzelheiten zu den Endpunkt- und Reaktionsgeschwindigkeitsberechnungen kinetischen sind im Bedienungshandbuch für das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie enthalten.

Einzelheiten zur Interpretation der Ergebnisse sind dem Bedienungshandbuch des Analysesystems zu entnehmen. Die Ergebnisse werden auf von Abaxis gelieferten Ergebnisbänder gedruckt. Die Ergebnisbänder haben rückseitig eine Klebeschicht zur einfachen Anbringung in der Patientenakte.

10. Verfahrensgrenzen

Die allgemeinen Verfahrensgrenzen werden im Bedienungshandbuch für das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie behandelt.

- Das einzige zur Verwendung mit dem Piccolo-Blutchemie-Analysesystem oder dem Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie **empfohlene** Antikoagulans ist **Lithiumheparin**. Abaxis hat in Studien nachgewiesen, dass EDTA, Fluorid, Oxalat und Ammoniumionen enthaltende Antikoagulanzen mindestens ein chemisches Verfahren auf der Piccolo MetLac 12-Funktionsprofil-Reagenzien-Disk beeinträchtigen.
- Proben, deren Hämatokrit ein Erythrozytenkonzentratvolumen von 62–65 % beinhaltet (eine Volumenfraktion von 0,62–0,65), können ungenaue Ergebnisse liefern. Proben mit solch hohen Hämatokritwerten können als hämolysiert dokumentiert werden. Diese Proben können zur Plasmagewinnung zentrifugiert werden. Das Plasma kann anschließend mit einer neuen Reagenzien-Disk erneut getestet werden.
- **Bei einem für einen bestimmten Test den Assaybereich überschreitenden Ergebnis ist die Probe mittels eines anderen zugelassenen Testverfahrens zu analysieren oder an ein Referenzlabor zu senden. Die Probe nicht verdünnen und erneut im Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie testen.**

Achtung: Umfangreiche Prüfungen des Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie haben ergeben, dass in sehr seltenen Fällen eine in die Reagenzien-Disk gegebene Probe nicht problemlos in die Probenkammer fließt. Aufgrund des ungleichmäßigen Flusses kann eine unzureichende Probenmenge analysiert werden, und mehrere Ergebnisse können außerhalb des Referenzbereichs fallenliegen. Die Probe kann mit einer neuen Reagenzien-Disk erneut getestet werden.

Störsubstanzen

Es wurden Substanzen als mögliche Störsubstanzen mit den Analyten getestet. Für Lactat wurden Humanplasma-Pools (für alle anderen Analyten Humanserum-Pools) präpariert. Die für die Tests der potenziellen Störsubstanzen verwendeten Konzentrationen wurden entsprechend EP7-P⁵⁹ und CLSI EP7-A2⁶⁰ des US-amerikanischen Labornormeninstituts CLSI (ehemals NCCLS) gewählt.

Wirkungen endogener Substanzen

- Physiologische Störfaktoren (Hämolyse, Ikterus und Lipämie) verursachen Veränderungen in den ausgegebenen Konzentrationen mancher Analyten. Die Probenindizes werden unten auf jedem Ergebnisblatt ausgedruckt, um die Bedienungsperson über die in jeder Probe vorliegenden Konzentrationen an Störsubstanzen zu informieren.
- Das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie unterdrückt alle Ergebnisse, die aufgrund von Hämolyse, Lipämie oder Ikterus Störungen von mehr als 10 % aufweisen. In solchen Fällen wird auf dem Ergebnisblatt anstelle des Ergebnisses „HEM“ (Hämolyse), „LIP“ (Lipämie) oder „ICT“ (Ikterus) ausgedruckt.
- Extrem erhöhte Amylasespiegel (>9.000 E/l) wirken sich signifikant auf das **Chlorid**-Ergebnis aus (Erhöhung um mehr als 10 %). Die Konzentration von Amylase wird vom Piccolo-System nicht für jede Probe untersucht.
- Der Kalium-Assay im Piccolo-System ist ein gekoppelter Pyruvatkinase- (PK) / Lactatdehydrogenase- (LDH)-Assay. Daher kann das Piccolo-System bei extremem Muskeltrauma oder stark erhöhten Creatinkinasewerten (CK) fälschlich erhöhte Kaliumwerte (K⁺) messen. In diesen Fällen sind unerwartet hohe Kaliumwerte mit einer anderen Methode zu bestätigen.
- Angaben zu den maximalen Konzentrationen endogener Substanzen erhalten Sie beim technischen Kundendienst von Abaxis.

Wirkungen exogener und therapeutischer Substanzen

Für Lactat wurden 41 exogene und therapeutische Substanzen als potenzielle Interferenzen für Abaxis-Testverfahren gemäß den Empfehlungen von Young ausgewählt.⁶¹ Für alle anderen Methoden wurden 35 exogene und therapeutische Substanzen ausgewählt und getestet. Als signifikante Interferenz wird eine Abweichung des Ergebnisses um mehr als ±10 % vom Normalbereich einer Probe gewertet. Bei Lactat wurden Humanplasma-Pools mit bekannten Konzentrationen von Arzneimitteln oder Chemikalien ergänzt und anschließend analysiert. Für alle anderen Methoden wurden Humanserum-Pools verwendet. In Tabelle 2 ist eine Liste der untersuchten exogenen und therapeutischen Substanzen aufgeführt. **TABELLE 3 enthält eine Liste der Analyten, bei denen Interferenzen beobachtet wurden.**

Tabelle 2: Untersuchte exogene und therapeutische Substanzen

Potenzielle interferierende Substanz	Höchste geprüfte Konzentration (mg/dl, soweit nicht anders angegeben)
Acetaminophen	100
Acetoacetat	102
Acetylsalicylsäure	50
Ampicillin	30
Ascorbinsäure	20
Bromid*	30
Coffein	10
7Cephalothin (Keflin)	400
Chloramphenicol	100
Cimetidin	16
Digoxin*	5
D-Lactat*	45
Dopamin	19
Epinephrin	1
Erythromycin	10
Glucose*	700
Glutathion	30
Glykolsäure*	7,6
Hydrochlorothiazid	7,5
Hydroxyharnstoff*	0,7
Ibuprofen	50
Isoniazid	4
α-Ketoglutarat	5
Ketoprofen	50

Tabelle 2: Untersuchte exogene und therapeutische Substanzen (Fortsetzung)

Potenzielle interferierende Substanz	Höchste geprüfte Konzentration (mg/dl, soweit nicht anders angegeben)
L-Dopa	5
Lidocain	1
Lithiumlactat**	84
Metformin*	500
Methicillin	100
Methotrexat	0,5
Metronidazol	5
Nafcillin	1
Nitrofurantoin	20
Oxacillin	1
Oxaloacetat	132
Penicillin G	100
Phenytoin (5,5-Diphenylhydantion)	3
Prolin	4
Pyruvat*	44
Rifampin	0,5
Salicylsäure	50
Sulfadiazin	150
Sulfanilamid	50
Theophyllin	20
Harnsäure	30

*Nur auf Lactat getestet
**Nur bei Lactat ausgelassen

Tabelle 3 enthält eine Liste der Analyten, bei denen eine Interferenz beobachtet wurde.

Tabelle 3: Bei folgenden Substanzen wurde eine Abweichung des Ergebnisses von mehr als ± 10 % vom Normalbereich einer Probe festgestellt.

	Konzentration, die eine Interferenz von > 10 % hervorruft	% Beobachtete Interferenz ^A
Albumin		
Acetoacetat	102	18 % verm.
Ampicillin	30	12 % verm.
Coffein	10	14 % verm.
Chlorkalzium	20	17 % verm.
Cephalothin (Keflin)	400	13 % erh.
Ibuprofen	50	28 % erh.
α -Ketoglutarat	5	11 % verm.
Nitrofurantoin	20	13 % verm.
Prolin	4	12 % erh.
Sulfadiazin	10	14 % verm.
Sulfanilamid	50	12 % verm.
Theophyllin	20	11 % verm.
Creatinin		
Ascorbinsäure	20	11 % verm.
Dopamin	19	80 % verm.
L-Dopa	5	71 % verm.
Epinephrin	1	45 % verm.
Glutathion	30	13 % verm.

Tabelle 3: Folgende Substanzen zeigten eine Ergebnisverschiebung von mehr als ± 10 % bei einer Probe im Normalbereich. (Forts.)

	Konzentration, bei der >10 % Störsubstanzen erzeugt werden	% Beobachtete Interferenz ^A
Glucose		
Oxaloacetat	132	11 % verm.
Pyruvat	44	13 % verm.
Lactat		
Dopamin	13	85 % verm.
	0,52	nicht signifikant
L-Dopa	5	49 % verm.
	0,50	nicht signifikant
Magnesium		
	Keine	Keine
Phosphor		
Nitrofurantoin	20	19 % erh.
Oxaloacetat	132	14 % verm.
Kalium		
Penicillin G	100	17 % erh.
Sulfadiazin	150	12 % verm.
Natrium		
Cephalothin	400	12 % erh.
Methotrexat	0,5	11 % erh.
Penicillin G	100	10 % erh.
Gesamtkohlendioxid		
Acetaminophen	100	11 % erh.
Ascorbinsäure	20	12 % verm.
Cephalothin	400	13 % erh.
Cimetidin	16	19 % verm.
Erythromycin	10	21 % verm.
Lidocain	1	23 % erh.
Methotrexat	0,5	80 % verm.
Nitrofurantoin	20	13 % erh.
Salicylsäure	50	17 % verm.
Sulfadiazin	150	25 % verm.

^A verm. = verminderte Konzentration des angegebenen Analyten; erh. = erhöhte Konzentration des angegebenen Analyten

- Beim Chlorid-Assay kann Bromid in toxischer Konzentration (≥ 15 mmol/l) eine signifikante Wirkung (>10 % Erhöhung) auf das Chloridergebnis haben. Jodid hat auch bei sehr hohen Konzentrationen (30 mmol/l, max. getestete Konzentration) keine Auswirkungen. Normale physiologische Spiegel von Bromid und Jodid haben keine interferierende Wirkung auf die Chlorid-Assays im Piccolo-System.

11. Erwartungswerte

Zur Bestimmung des Referenzintervalls für die nachstehenden Assays wurden Proben von 90 bis 140 männlichen und weiblichen Erwachsenen auf dem Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie gemessen. Diese Intervalle werden lediglich als Richtlinie bereitgestellt. Jeder Praxis oder Einrichtung wird nahegelegt, Normalbereiche für ihre Patientenpopulation festzulegen.^{62,63}

Tabelle 4: Referenzintervalle für das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie

Analyt	Gebräuchliche Einheiten	SI-Einheiten
Albumin	3,3–5,5 mg/dl	33–55 g/l

Calcium	8,0–10,3 mg/dl	2,0–2,58 mmol/l
Chlorid	98–108 mmol/l	98–108 mmol/l
Creatinin	0,6–1,2 mg/dl	53–106 µmol/l
Glucose	73–118 mg/dl	4,1–6,6 mmol
Lactat	4,8–18,9 mg/dl*	0,53–2,10 mmol/l
Magnesium	1,6–2,3 mg/dl	0,66–0,95 mmol/l
Phosphor (Plasma)	2,2–4,1 mg/dl	0,71–1,32 mmol/l
Phosphor (Serum)	2,5–4,4 mg/dl**	0,81–1,42 mmol/l
Kalium	3,6–5,1 mmol/l	3,6–5,1 mmol/l
Natrium	128–145 mmol/l	128–145 mmol/l
Gesamtkohlendioxid	18–33 mmol/l	18–33 mmol/l
Blut-Harnstoff-Stickstoff	7–22 mg/dl	2,5–7,9 mmol Harnstoff/l

(BUN)

* In den Vereinigten Staaten werden die SI-Einheiten für Lactat verwendet. Um „mmol/L“ in „mg/dL“ umzurechnen, wird der Wert mit dem Faktor 9,009 multipliziert.

** Zwischen der in heparinisiertem Vollblut gemessenen und der in heparinisiertem Plasma gemessenen Phosphorkonzentration wurde kein Unterschied beobachtet. Dagegen wurde im Serum beim Vergleich von heparinisiertem Vollblut mit heparinisiertem Plasma eine leichte Erhöhung (0,3 mg/dl) beobachtet. Diese Erhöhung entspricht dem in der Literatur beschriebenen Unterschied zwischen Phosphor im Serum und im Plasma.^{64, 65, 66, 67}

12. Leistungsmerkmale

Linearität

Die Methodenkurve der einzelnen Analyten verläuft in dem unten aufgelisteten dynamischen Bereich linear, wenn das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie dem empfohlenen Verfahren gemäß betrieben wird (siehe das Bedienungshandbuch für das Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie).

Tabelle 5: Dynamische Bereiche des Piccolo Xpress-Analysesystems für klinische Chemie

Analyt	SI-Einheiten	
	Gebäuchliche Einheiten	
Albumin	1–6,5 mg/dl	10–65 g/l
Calcium	4,0–16,0 mg/dl	1,0–4,0 mmol/l
Chlorid	80–135 mmol/l	80–135 mmol/l
Creatinin	0,2–20 mg/dl	18–1768 µmol/l
Glucose	10–700 mg/dl	0,6–38,9 mmol/l
Lactat	2,7–90,0 mg/dl	0,30–9,99 mmol/l
Magnesium	0,1–8,0 mg/dl	0,04–3,3 mmol/l
Phosphor	0,2–20 mg/dl	0,06–6,5 mmol/l
Kalium	1,5–8,5 mmol/l	1,5–8,5 mmol/l
Natrium	110–170 mmol/l	110–170 mmol/l
Gesamtkohlendioxid	5–40 mmol/l	5–40 mmol/l
Blut-Harnstoff-Stickstoff	2–180 mg/dl	0,7–64,3 mmol Harnstoff/l

(BUN)

Empfindlichkeit (Nachweisgrenzen)

Die untere Grenze des Ergebnisbereichs (dynamischer Bereich) für jeden Analyten beträgt: Albumin 1 g/dl (10 g/l); Calcium 4,0 mg/dl (1,0 mmol/l); Chlorid 80 mmol/l; Creatinin 0,2 mg/dl (18 µmol/l); Glucose 10 mg/dl (0,56 mmol/l); Lactat 0,07 mmol/l (0,6 mg/dl); Magnesium 0,1 mg/dl (0,04 mmol/l); Phosphor 0,2 mg/dl (0,06 mmol/l); Kalium 1,5 mmol/l; Natrium 110 mmol/l; Gesamtkohlendioxid 5 mmol/l und Blut-Harnstoff-Stickstoff 2,0 mg/dl (0,7 mmol Harnstoff/l).

Präzision

Es wurden Präzisionsstudien durchgeführt, die den CLSI-Richtlinien (ehemals: NCCLS) EP5-A und EP5-A2^{68, 69} entsprechen, mit Änderungen gemäß CLSI (ehemals: NCCLS) EP18-A und EP18-A2 für am Behandlungsort eingesetzte Geräte).^{70, 71} Die Ergebnisse wurden mit handelsüblichem Kontrollmaterial mit Testkonzentrationen für die Wiederholpräzision und die Gesamtpräzision ermittelt. Die Studien wurden mit mehreren Analysegeräten durchgeführt. Die Präzisionstests für Albumin, Calcium, Creatinin, Glucose, Natrium und Blut-Harnstoff-Stickstoff wurden an einem Standort durchgeführt; Kalium und Gesamtkohlendioxid wurden an zwei unterschiedlichen Standorten über 20 Tage hinweg getestet, und Chlorid, Magnesium und Phosphor wurden an zwei unterschiedlichen Standorten über fünf Tage hinweg getestet. Der Präzisionstest für Lactat wurde an den Kontrollen 1, 2 und 3 an zwei Standorten in zwei Disk-Chargen über fünf Tage hinweg getestet; ferner an Plasmapools bei Abaxis über fünf Tage hinweg und an Vollblut an drei Point-of-Care-Standorten von zwei Bedienungspersonen, von denen jeder 10 Replikate auf 10 Abaxis-Analysesystemen testete. Die Ergebnisse der Präzisionsstudien sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Präzision

Analyt	Probenumfang	Wiederholpräzision	Gesamtpräzision
Albumin (g/dl)	N = 80		
<u>Kontrolle 1</u>			
Mittelwert		5,6	5,6
SD		0,09	0,11
% CV		1,7	2,1
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		3,7	3,7
SD		0,07	0,11
% CV		2,0	2,9
Calcium (mg/dl)	N = 80		
<u>Kontrolle 1</u>			
Mittelwert		8,6	8,6
SD		0,21	0,25
% CV		2,4	2,9
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		11,8	11,8
SD		0,39	0,40
% CV		3,3	3,4
Chlorid (mmol/l)	N = 160		
<u>Kontrolle 1</u>			
Mittelwert		97,8	97,8
SD		1,63	1,74
% CV		1,7	1,7
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		113,6	113,6
SD		1,97	2,22S
% CV		1,7	2,0
Creatinin (mg/dl)	N = 80		
<u>Kontrolle 1</u>			
Mittelwert		1,1	1,1
SD		0,14	0,14
% CV		12,5	13,1
<u>Kontrolle 2</u>			
Mittelwert		5,2	5,2
SD		0,23	0,27
% CV		4,4	5,2

Tabelle 6: Präzision (Fortsetzung)

Analyt	Probengröße	Wiederhol- präzision		Gesamt
Glucose (mg/dl)	N = 80			
<u>Kontrolle 1</u>				
Mittelwert		66		66
SD		0,76		1,03
% CV		1,1		1,6
<u>Kontrolle 2</u>				
Mittelwert		278		278
SD		2,47		3,84
% CV		0,9		1,4
Lactat (mmol/l)	N = 80			
<u>Kontrolle 1</u>				
Mittelwert		1,62		1,62
SD		0,03		0,04
% CV		1,8		2,2
<u>Kontrolle 2</u>	<u>N = 80</u>			
Mittelwert		3,63		3,63
SD		0,05		0,08
% CV		1,5		2,3
<u>Kontrolle 3</u>	<u>N = 80</u>			
Mittelwert		6,99		6,99
SD		0,18		0,36
% CV		2,6		5,2
<u>Gepooltes Plasma 1</u>	N = 40			
Mittelwert		0,86		0,86
SD		0,02		0,02
% CV		1,9		1,9
<u>Gepooltes Plasma 2</u>	N = 40			
Mittelwert		6,22		6,22
SD		0,20		0,20
% CV		3,2		3,2
<u>Vollblut 1 - Standort 1*</u>		Bedienungsperson 1	Bedienungsperson 2	Kombiniert
		(N = 10)	(N = 10)	(N = 20)
Mittelwert		1,52	1,50	1,51
SD		0,03	0,02	0,03
% CV		2,1	1,7	2,0
<u>Vollblut 2 - Standort 1</u>				
Mittelwert		0,72	0,70	0,71
SD		0,02	0,02	0,02
% CV		2,2	2,5	2,7
<u>Vollblut 3 - Standort 1</u>				
Mittelwert		4,67	4,59	4,63
SD		0,17	0,10	0,15
% CV		3,7	2,3	3,1
<u>Vollblut 4 - Standort 1</u>				
Mittelwert		4,13	4,17	4,15
SD		0,12	0,17	0,15
% CV		3,0	4,1	3,5

Tabelle 6: Präzision (Fortsetzung)

Analyt	Probenumfang	Wiederhol- präzision	Gesamtpräzision	
		Bedienungsperson 1 (N = 10)	Bedienungsperson 2 (N = 10)	Kombiniert (N = 20)
Lactat (mmol/l)				
<u>Vollblut 5 - Standort 2*</u>				
Mittelwert		1,00	1,02	1,01
SD		0,03	0,02	0,03
% CV		2,8	1,7	2,5
<u>Vollblut 6 - Standort 2</u>				
Mittelwert		1,09	1,12	1,10
SD		0,03	0,03	0,03
% CV		2,6	2,3	2,7
<u>Vollblut 7 - Standort 2</u>				
Mittelwert		6,18	6,38	6,28
SD		0,21	0,25	0,24
% CV		3,4	3,9	3,9
<u>Vollblut 8 - Standort 2</u> N =20				
Mittelwert		5,88	5,90	5,89
SD		0,32	0,17	0,25
% CV		5,5	2,9	4,2
<u>Vollblut 9 - Standort 3*</u> N =20				
Mittelwert		0,88	0,88	0,88
SD		0,03	0,04	0,03
% CV		3,3	4,3	3,8
<u>Vollblut 10 - Standort 3</u> N =20				
Mittelwert		1,09	1,06	1,08
SD		0,03	0,03	0,03
% CV		3,0	2,9	3,2
<u>Vollblut 11 - Standort 3</u> N =20				
Mittelwert		5,93	5,86	5,89
SD		0,24	0,14	0,20
% CV		4,1	2,5	3,3
<u>Vollblut 12 - Standort 3</u> N =20				
Mittelwert		7,76	7,76	7,76
SD		0,28	0,28	0,27
% CV		3,7	3,5	3,5
* Vollblut wurde an drei Point-of-Care-Standorten von zwei Bedienungspersonen mit jeweils 10 Wiederholungen pro Bedienungsperson getestet. Von jeder Bedienungsperson wurden jeweils zwei normale Proben und zwei Proben mit erhöhten Werten getestet.				
Magnesium (mg/dl) N = 80				
<u>Kontrolle 1</u>				
Mittelwert		1,9		1,9
SD		0,03		0,06
% CV		1,7		3,4
<u>Kontrolle 2</u>				
Mittelwert		3,9		3,9
SD		0,04		0,10
% CV		1,0		2,6

Tabelle 6: Präzision (Fortsetzung)

Analyt	Probenumfang	Wiederhol- präzision		Gesamtpräzision
Phosphor (mg/dl)	N = 80			
<u>Kontrolle 1</u>				
Mittelwert		3,1		3,1
SD		0,12		0,14
% CV		3,7		4,7
<u>Kontrolle 2</u>				
Mittelwert		7,3		7,3
SD		0,09		0,15
% CV		1,3		2,0
Kalium (mmol/l)	N = 120			
<u>Kontrolle 1</u>				
Mittelwert		6,12		6,12
SD		0,32		0,32
% CV		5,2		5,7
<u>Kontrolle 2</u>				
Mittelwert		4,10		4,10
SD		0,24		0,26
% CV		5,9		6,3
Natrium (mmol/l)	N = 80			
<u>Kontrolle 1</u>				
Mittelwert		143,5	143,5	
SD		2,28	2,28	
% CV		1,6	1,6	
<u>Kontrolle 2</u>				
Mittelwert		120,0	120,0	
SD		2,13	2,13	
% CV		1,8	1,8	
Gesamtkohlen- dioxid (mmol/l)	N = 120			
<u>Kontrolle 1</u>				
Mittelwert		21,4	21,4	
SD		2,29	2,29	
% CV		10,7	10,7	
<u>Kontrolle 2</u>				
Mittelwert		10,5	10,5	
SD		0,90	0,90	
% CV		8,6	8,6	
Harnstoff-Stickstoff (mg/dl)	N = 80			
<u>Kontrolle 1</u>				
Mittelwert		19	19	
SD		0,35	0,40	
% CV		1,9	2,1	
<u>Kontrolle 2</u>				
Mittelwert		65	65	
SD		1,06	1,18	
% CV		1,6	1,8	

Korrelation

Für Lactat wurden mit Lithium heparinisierte Vollblutproben entnommen und auf dem Piccolo Xpress-Analysesystem für klinische Chemie und mittels eines Vergleichsverfahrens analysiert. Für alle anderen Verfahren wurden Serumproben entnommen und getestet. Die Proben wurden entsprechend den Verteilungswerten der CLSI-Richtlinien (ehemals: NCCLS) EP9-A und EP09-A2-IR gewählt.^{72,73}

Tabelle 7: Korrelation des Piccolo Xpress-Analysesystems für klinische Chemie mit Vergleichsverfahren

	Korrelationskoeffizient	Steigung	Schnittpunkt	SEE	N	Spannweite	Vergleichsmethode
Albumin (g/dl)	0,854	1,001	-0,3	0,22	261	1,1-5,3	Paramax®
	0,896	0,877	-0,1	0,21	100	1,5-5,0	Beckman
Calcium (mg/dl)	0,980	0,98	-0,17	0,31	111	4,6-13,2	Beckman
Chlorid (mmol/l)	0,978	0,982	-1,1	1,84	120	71-118	Vitros® 950
Keatinin (mg/dl)	0,993	0,926	0,0	0,15	260	0,4-14,7	Paramax®
Glukose (mg/dl)	0,987	1,009	-2,8	3,89	251	72-422	Paramax®
	0,997	0,943	1,2	4,69	91	56-646	Beckman
Lactat (mmol/l)	0,996	1,02	0,08	0,19	126	0,30-9,88	i-STAT
Magnesium (mg/dl)	0,992	0,990	0,0	0,16	44	0,8-6,8	Optische Atomemissions-spektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES)
Phosphor (mg/dl)	0,993	1,017	-0,2	0,236	90	0,8-11,7	Vitros® 950
Kalium (mmol/l)	0,969	0,863	0,6	0,14	58	2,0-6,8	Radiometer KNA® 2
Natrium (mmol/l)	0,937	0,782	27,7	3,79	113	116-154	Radiometer KNA® 2
Gesamtkohlendioxid (mmol/l)	0,947	0,903	2,0	0,84	60	6-39	Cobas® Fara
Blut-Harnstoffstickstoff (mg/dl)	0,983	0,946	0,0	0,66	92	6-38	Beckman

13. Symbole



Verwendbar bis



Bestellnummer



Chargenbezeichnung



In-vitro-Diagnostikum



Bitte Gebrauchsanweisung beachten



Hersteller



Nur zum Einmalgebrauch



Inhalt ausreichend für X Tests



Fertigungsablauf



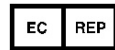
Seriennummer



Vorsichtsmaßnahmen und Warnhinweise beachten



Lagerungstemperatur



PN:
Teilenummer

Europäischer Bevollmächtigter



Bezeugt die Konformität mit den angegebenen Europäischen Richtlinien



UDI-Barcode-Struktur im Standardformat Health Industry Bar Code (HIBC)



Unique Device Identifier (UDI) in menschen- und maschinenlesbarer Form zur adäquaten Identifizierung von Medizinprodukten während ihrer Verteilung und Verwendung



Getrennte Abfallsammlung für dieses angegebene elektronische Gerät; Geräte, die nach dem 13. August 2005 hergestellt / in Verkehr gebracht wurden; kennzeichnet die Einhaltung von Artikel 14 Absatz 4 der Richtlinie 2012/19/EU (WEEE) für die Europäische Union (EU).

14. Literaturverzeichnis

1. Howe PE. The use of sodium sulfate as the globulin precipitant in the determination of proteins in blood. *J Biol Chem* 1921; 49:93-07.
2. Howe PE. The determination of proteins in blood - a micro method. *J Biol Chem* 1921; 49:109-13.
3. Wolfson WQ, et al. A rapid procedure for the estimation of total protein, true albumin, total globulin, alpha globulin, beta globulin, and gamma globulin in 10 mL of serum. *Am J Clin Pathol* 1948; 18:723-30.
4. Saifer A, Gerstenfeld S, Vacsler F. Photometric microdetermination of total serum globulins by means of a tryptophan reaction. *Clin Chem* 1961; 7:626-36.
5. Saifer A, Marven T. The photometric microdetermination of serum total globulins with a tryptophan reaction: a modified procedure. *Clin Chem* 1966; 12:414-17.
6. Gendler SM. Albumin *In: Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd Ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St Louis: The C.V. Mosby Company. 1989:1029-33.
7. Webster D, Bignell AHC, Attwood EC. An assessment of the suitability of bromocresol green for the determination of serum albumin. *Clin Chim Acta* 1974; 53:101-8.
8. Louderback A, Mealey EH, Taylor NA. A new dye-binding technic using bromocresol purple for determination of albumin in serum. *Clin Chem* 1968; 14:793-794, (Abstract)
9. Pinnell AE, Northam BE. New automated dye-binding method for serum albumin determination with bromocresol purple. *Clin Chem* 1978; 24:80-86.
10. Kramer B, et al. A simple technique for the determination of calcium and magnesium in small amounts of serum. *J Biol Chem* 1921; 47:475-481.
11. Clark EP, et al. A study of the Tisdall method for the determination of blood serum calcium with suggested modification. *J Biol Chem* 1925; 63:461-464.
12. Katzman E, et al. The determination of serum calcium by titration with ceric sulfate. *J Biol Chem* 1937; 118:539-544.
13. Cali JP, et al. A reference method for the determination of total calcium in serum. *In: Selected Methods of Clinical Chemistry*, Vol 8. GR Cooper, ed. Washington, DC: American Association for Clinical Chemistry. 1997:3-8.
14. Kessler G, Wolfman M. An automated procedure for the simultaneous determination of calcium and phosphorus. *Clin Chem* 1964; 10:686-703.
15. Michaylova V, et al. Photometric determination of micro amounts of calcium with arsenazo III. *Anal Chim Acta* 1971; 53:194-198.
16. Scarpa A, et al. Metallochromic indicators of ionized calcium. *Ann NY Acad Sci* 1978; 307:86-112.
17. Ono T, et al. A new enzymatic assay of chloride in serum. *Clin Chem* 1988; 34:552-3.
18. Knoll VE, et al. Spezifische Kreatininbestimmung im Serum. *Z Klin Chem Klin Biochem* 1970; 8:582-587.
19. Haecckel R, et al. Simplified determinations of the "true" creatinine concentration in serum and urine. *J Clin Chem Clin Biochem* 1980; 18:385-394.
20. Moss GA, et al. Kinetic enzymatic method for determining serum creatinine. *Clin Chem* 1975; 21:1422-1426.
21. Jaynes PK, et al. An enzymatic, reaction-rate assay for serum creatinine with a centrifugal analyzer. *Clin Chem* 1982; 28:114-117.
22. Fossati P, et al. Enzymatic creatinine assay: a new colorimetric method based on hydrogen peroxide measurement. *Clin Chem* 1983; 29:1494-1496.
23. Whelton A, et al. Nitrogen metabolites and renal function. *In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 2nd Ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1994; 1513-1575.
24. National Kidney Disease Education Program (NKDEP). Creatinine Standardization. http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/creatinine_standardization.htm (Accessed September 2010).
25. National Kidney Disease Education Program (NKDEP) Creatinine Standardization Recommendations. IVD Manufacturers. http://www.nkdep.nih.gov/labprofessionals/IVD_Manufacturers.htm (Accessed September 2010).
26. National Kidney Foundation. GFR Calculator. http://www.kidney.org/professionals/cls/gfr_calculator.cfm (Accessed September 2010).
27. Folin O, et al. A system of blood analysis. *J Biol Chem* 1919; 38:81-110.
28. Somogyi M. A reagent for the copper-iodometric determination of very small amounts of sugar. *J Biol Chem* 1937; 117:771-776.
29. Nelson N, et al. A photometric adaption of the Somogyi method for the determination of glucose. *J Biol Chem* 1944; 153: 375-380.
30. Kaplan LA. Glucose. *In: Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd Ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 850-856.
31. Tabata M, et al. Direct Spectrophotometry of magnesium in serum after reaction with hexokinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Clin Chem* 1985; 31: 703-705.
32. Schultz DW, Passonneau JV, Lowry OH. An enzymic method for the measurement of inorganic phosphate determination. *Anal BioChem* 1967; 19:300-314.

14. Literaturverzeichnis (Fortsetzung)

33. Tedokon M, et al. Enzymatic assay of inorganic phosphate with use of sucrose phosphorylase and phosphoglucomutase. *Clin Chem* 1992; 38:512-515,
34. Berry MN, et al. Enzymatic determination of potassium in serum. *Clin Chem*. 1989; 35: 817-820.
35. Van Pelt J. Enzymatic determination of sodium, potassium and chloride in serum compared with determination by flame photometry, coulometry and ion selective electrodes. *Clin Chem*. 1994; 40: 846-847.
36. Hubl W, et al. Enzymatic determination of sodium, potassium and chloride in abnormal (hemolyzed, icteric, lipemic, paraproteinemic, or uremic) serum samples compared with indirect determination with ion selective electrodes. *Clin Chem* 1994; 40:1528-1531,
37. Helgerson RC, et al. Host-guest complexation. 50. Potassium and sodium ion-selective chromogenic ionophores. *J Amer Chem Soc* 1989; 111:6339-6350.
38. Kumar A, et al. Chromogenic ionophere-based methods for spectrophotometric assay of sodium and potassium in serum and plasma. *Clin Chem* 1988; 34:1709-1712,
39. Berry MN, et al. Enzymatic determination of sodium in serum. *Clin Chem* 1988; 34:2295-2298,
40. Skeggs LT Jr. An automatic method for the determination of carbon dioxide in blood plasma. *Am J Clin Pathol* 1960; 33:181-185,
41. Korzun WJ, Miller WG. Carbon dioxide. *In: Clinical Chemistry: Theory, Analysis, and Correlation*, 2nd ed. Kaplan LA, Pesce AJ, eds. St Louis: The C.V. Mosby Company. 1989: 869-872.
42. Fales FW. Urea in serum, direct diacetyl monoxime method. *In: Selected Methods of Clinical Chemistry*, Vol 9. Faulkner WR and Meites S, eds. Washington, DC: AACC Press. 1982: 365-373.
43. Van Slyke, et al. A permanent preparation of urease, and its use in the determination of urea. *J Biol Chem* 1914; 19:211-228.
44. Fawcett JK, et al. A rapid and Precise method for the determination of urea. *J Clin Pathol* 1960; 13:156-159.
45. Chaney, et al. Urea and ammonia determinations. *Clin Chem* 1962; 8:130-132,
46. Talke H, et al. Enzymatische Harnstoffbestimmung in Blut und Serum im optischen Test nach Warburg. *Klin Wochensh* 1965; 43:174-175.
47. Hallett, et al. Reduced nicotinamide adenine dinucleotide-coupled reaction for emergency blood urea estimation. *Clin Chim Acta* 1971; 35:33-37.
48. Patton, et al. Spectrophotometric and kinetics investigation of the Berthelot reaction for the determination of ammonia. *Anal Chem* 1977; 49:464-469.
49. Sampson EJ, et al. A coupled-enzyme equilibrium method for the measuring urea in serum: optimization and evaluation of the AACC study group on urea candidate reference method. *Clin Chem* 1980; 26:816-826,
50. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI (formerly NCCLS)). *Physician's office laboratory guidelines; Tentative Guideline – Second Edition*. NCCLS Document POL1-T2. Wayne, PA: NCCLS, 1992.
51. Scott, M.G. Electrolytes and blood gases. *In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3rd Ed. Burtis CA, Ashwood ER, Herausgeber Philadelphia: WB Saunders Company. 1999: 1058-1059.
52. D.B. Sacks, Carbohydrates, in *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3rd Ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999.
53. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Blood Gas and pH Analysis and related measurements; Approved Guidelines – Second Edition*. Document C46-A2 Vol.29 No. 8. Februar 2009
54. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Procedures for the handling and processing of blood specimens; Approved Guidelines – Second Edition*. CLSI Document H18-A2. Wayne, PA: CLSI, 1999.
55. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Procedures for the handling and processing of blood specimens; Approved Guidelines – Third Edition*. CLSI Document H18-A3. Wayne, PA: CLSI, 2004.
56. Overfield CV, et al. Glycolysis: a re-evaluation of the effect on blood glucose. *Clin Chim Acta* 1972; 39: 35-40.
57. Rehak NN, Chiang BT. Storage of whole blood: effect of temperature on the measured concentration of analytes in serum. *Clin Chem* 1988; 34:2111-4.
58. Scott, M.G. Electrolytes and blood gases. *In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry*, 3rd ed. Burtis CA, Ashwood ER, eds. Philadelphia: WB Saunders Company. 1999: 1065-6.
59. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference testing in clinical chemistry; Proposed Guideline*. CLSI Publication EP7-P. Wayne, PA: CLSI, 1986.
60. Clinical and Laboratory Standards Institute. *Interference testing in clinical chemistry; Approved Guideline– Second Edition*. CLSI Document EP7-A2. Wayne, PA: CLSI, 2005.
61. Young DS. *Effects of drugs on clinical laboratory tests*, 3rd Ed. Washington, DC: AACC Press, 1990.
62. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory, Approved Guidelines – Second Edition*. NCCLS Document C28-A2. Wayne, PA: NCCLS, 2000.
63. Clinical and Laboratory Standards Institute. *How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory, Approved Guidelines – Third Edition*. CLSI Document C28-A3c. Wayne, PA: CLSI, 2010.
64. Lum G, Gambino S. Serum vs plasma determinations in routine chemistry. *Clin Chem* 1972; 18(7);Abstr 134;710.

14. Literaturverzeichnis (Fortsetzung)

65. Lum G, Gambino S. A comparison of serum vs heparinized plasma for routine chemistry tests. *Am J Clin Pathol* 1974; 61(1);108-13.
66. Carothers J, Kurtz N, Lehmann J, Jr. Error introduced by specimen handling before determination of inorganic phosphate concentrations in plasma and serum. *Clin Chem* 1976; 22(11);1909-12.
67. Ladenson J, et al. Serum vs heparinized plasma for routine chemistry tests. *Am J Clin Path* 1974; 62(4);545-52.
68. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices; Approved Guideline. CLSI Document EP5-A. Wayne, PA: CLSI, 1999.
69. Clinical and Laboratory Standards Institute. Evaluation of precision performance of clinical chemistry devices; Approved Guideline– Second Edition. CLSI Document EP5-A2. Wayne, PA: CLSI, 2004.
70. Clinical and Laboratory Standards Institute. Quality management for unit-use testing; Proposed Guideline. CLSI Document EP18-A. Wayne, PA: CLSI, 2002.
71. Clinical and Laboratory Standards Institute. Quality management for unit-use testing; Approved Guideline– Second Edition. CLSI Document EP18-A2. Wayne, PA: CLSI, 2009
72. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method comparison and bias estimation using patient samples; Approved Guideline. CLSI Document EP9-A. Wayne, PA: CLSI, 1995.
73. Clinical and Laboratory Standards Institute. Method comparison and bias estimation using patient samples; Approved Guideline– Second Edition. CLSI Document EP09-A2-IR. Wayne, PA: CLSI, 2010.