

Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Dimension® EXL™ 200, Dimension® EXL™ with LM Systems

Flex® reagent cartridge

FOLA

See shaded sections: Updated information from 2019-04 version.

Issue Date 2020-08

LOCI Folate

Intended Use: The FOLA method is an *in vitro* diagnostic test for the quantitative measurement of folate in human serum and plasma on the Dimension® EXL™ integrated chemistry system with LOCI® module.

Measurements of folate may be used in the diagnosis and treatment of folate deficiency.

Summary: The terms folate and folic acid are often used interchangeably for a water-soluble B complex vitamin (B9) found in dark green leafy vegetables, fruits, dairy products and cereal. The main function of folate coenzymes in the body is the transfer of one-carbon units in a variety of reactions critical to the synthesis of DNA, RNA and amino acids. In nucleic acid metabolism, folic acid is involved in synthesis of DNA from its precursors and in the synthesis of methionine, which is required for the synthesis of S-adenosylmethionine (SAM), a methyl donor in many biological methylation reactions in DNA and RNA. Folic acid is also involved in amino acid metabolism. The synthesis of methionine from homocysteine requires both folate and vitamin B12 dependent enzymes. A folate deficiency can result in decreased synthesis of methionine and a buildup of homocysteine.^{1,2} Clinical studies indicate that a mild to moderate increase in homocysteine is associated with atherosclerotic vascular disease such as coronary artery disease and stroke.^{3,4,5}

Macrocytic anemia is the major clinical manifestation of folate deficiency. It is characterized by abnormal maturation of red blood cell precursors in the bone marrow, the presence of megaloblasts and decreased red blood cell survival. Both folate and vitamin B12 deficiency can cause macrocytic anemia. Folate supplementation can mask B12 deficiency because the associated anemia responds to folate alone. Misdiagnosis delays treatment of the deficiency allowing irreversible neurological abnormalities to progress. Appropriate treatment depends on the differential diagnosis of the deficiency.^{1,2}

The main causes of folate deficiency are absence of intestinal microorganisms, poor intestinal absorption (surgical resection, celiac disease), increased demands (pregnancy, liver disease, and malignancies), insufficient dietary uptake (alcoholism), anti-folate drugs (methotrexate) and anticonvulsants (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, valproic acid). Although serum folate measurement provides an early index of folate status, red blood cell folate more closely reflects tissue stores and is considered the most reliable indicator of folate status.^{1,6}

Principles of Procedure: The Folate method is a homogeneous, competitive chemiluminescent immunoassay based on LOCI® technology. LOCI® reagents include two synthetic bead reagents and labeled folate binding protein (FBP). The first bead reagent (Chemibeads) is coated with a folic acid derivative and contains a chemiluminescent dye. The second bead reagent (Sensibeads) is coated with streptavidin and contains photosensitive dye. Before the immunological portion of the reaction is initiated, the patient sample is pretreated with Sodium Hydroxide (NaOH) and Dithioerythritol (DTE) to release serum folate from endogenous folate binding protein (FBP) and to maintain 5-methyltetrahydrofolate in its reduced form. After the sample pretreatment, chemibeads and labeled folate binding reagent are added sequentially to the reaction vessel. Folate from the patient sample competes with the folate-chemibead for a limited amount of labeled FBP. Sensibeads are then added and bind to the biotinylated portion of the labeled FBP to form bead pair immunocomplexes. Illumination of the complex by light at 680 nm generates singlet oxygen from the Sensibeads which diffuses to the Chemibeads triggering a chemiluminescent reaction. The resulting signal is measured at 612 nm and is an inverse function of the concentration of folate in the sample.^{7,8}

Reagents

Wells ^a	Form	Ingredient	Concentration ^b	Source
1 – 2	Empty			
3	Liquid	Folate Chemibeads	400 µg/mL	
4	Liquid	Streptavidin Sensibeads	500 µg/mL	Recombinant <i>E. coli</i>
5	Tablet ^c	Dithioerythritol (DTE)	39 mg/mL	
6	Tablet ^c	Dithioerythritol (DTE)	39 mg/mL	
7	Liquid	Sodium Hydroxide (NaOH)	0.5 N	
8	Liquid	Folate Binding Protein (FBP)	0.225 µg/mL	bovine
		Biotinylated Antibody	1.8 µg/mL	Mouse, monoclonal

a. Wells are numbered consecutively from the wide end of the cartridge.

b. Nominal value per well in a cartridge.

c. Tablets contain excipients, buffers, and stabilizers.

Risk and Safety:



H290, H314, H317
P280, P301 + P310 + P331,
P303 + P361 + P353 + P310, P305 + P310, P501

Warning!

May be corrosive to metals. Causes severe skin burns and eye damage. May cause an allergic skin reaction.



Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection. IF SWALLOWED: Immediately call a POISON CENTER or doctor/physician. Do NOT induce vomiting. IF ON SKIN (or hair): Remove/Take off immediately all contaminated clothing. Rinse skin with water/shower. Immediately call a POISON CENTER or doctor/physician. IF IN EYES: Immediately call a POISON CENTER or doctor/physician. Dispose of contents and container in accordance with all local, regional, and national regulations.

Contains: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone; Sodium hydroxide

Safety data sheets (MSDS/SDS) available on [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Precautions: Used HM reaction vessels contain human body fluids; handle with appropriate care to avoid skin contact or ingestion. Reaction vessels are designed for single use only.

For *in vitro* diagnostic use.

Reagent Preparation: Hydration, diluting and mixing are automatically performed by the Dimension® system.

Store at: 2 – 8 °C

Expiration: Refer to carton for expiration date of individual unopened reagent cartridges. Sealed wells on the instrument are stable for 30 days.

Open well stability: 5 days for wells 3 – 8

Specimen Collection and Handling: Recommended specimen types: serum and plasma (lithium or sodium heparin).

Samples and controls stabilized with azide cannot be used.

Serum and plasma can be collected using recommended procedures for collection of diagnostic blood specimens by venipuncture.⁹

Samples may be stored refrigerated at 2 – 8 °C for up to 8 hours. If testing is delayed beyond 8 hours, samples should be frozen at -20 °C or colder. Protect samples from light. **Avoid using hemolyzed samples.**¹⁰ Mix thoroughly after thawing. Avoid repeated freezing and thawing.¹¹

Follow the instructions provided with your specimen collection device for use and processing.¹² Complete clot formation should take place before centrifugation. Serum or plasma should be physically separated from cells as soon as possible with a maximum limit of two hours from the time of collection. Specimens should be free of particulate matter.¹¹

The purpose of specimen storage information is to provide guidance to users; however, users may validate their own procedures for storing patient samples.

Procedure

Materials Provided

FOLA Flex® reagent cartridge, Cat. No. RF644

Materials Required But Not Provided

LOCI Anemia Calibrator, Cat. No. RC640
HM Reaction Vessels, Cat. No. RXV1A
Reagent Probe Cleaner, Cat. No. RD702
Sample Probe Cleaner, Cat. No. RD703
Quality Control Materials

Test Steps

Sampling, reagent delivery, mixing, and processing are automatically performed by the Dimension® EXL™ System. For details of this processing, refer to your Dimension® EXL™ Operator's Guide.

Test Conditions

Sample Volume (delivered to the vessel)	10 µL
DTE Reagent Volume	10 µL
Extractant Reagent Volume	10 µL
FBP/Bio-Mab Reagent Volume	30 µL
Chemibead Reagent Volume	20 µL
Sensibead Reagent Volume	30 µL
Temperature	37 °C
Reaction time	21 minutes
Illumination	680 nm, emission 612 nm
Type of measurement	Chemiluminescence

Calibration

Assay Range	0.5 – 20.0 ng/mL [1.1 – 45.3 nmol/L] ^d
Calibration Material	LOCI Anemia Calibrator, Cat. No. RC640
Calibration Scheme	5 levels, n = 3
Units	ng/mL [nmol/L] (ng/mL x 2.266) = [nmol/L]
Typical Calibration Levels	Level 1: 0 ng/mL [0 nmol/L] Level 2: 2.5 ng/mL [5.7 nmol/L] Level 3: 5.0 ng/mL [11.3 nmol/L] Level 4: 10.0 ng/mL [22.7 nmol/L] Level 5: 21.0 ng/mL [47.6 nmol/L]
Calibration Frequency	Every 21 days for any one lot
A new calibration is required	- For each new lot of Flex® reagent cartridges - After major maintenance or service, if indicated by quality control results - As indicated in laboratory quality control procedures - When required by government regulations

d. Système International d'Unités [SI units] are in brackets.

Quality Control

Follow government regulations or accreditation requirements for quality control frequency. At least once each day of use, analyze two levels of a Quality Control (QC) material with known folate concentrations. Follow your laboratory internal QC procedures if the results obtained are outside acceptable limits.

Results: The instrument automatically calculates the concentration of folate in ng/mL [nmol/L] using the calculation scheme described in the Dimension® EXL™ Operator’s Guide.

Results of this test should always be interpreted in conjunction with the patient's medical history, clinical presentation and other findings.

Analytical Measurement Range (AMR): 0.5 – 20.0 ng/mL [1.1 – 45.3 nmol/L]

This is the range of analyte values that can be measured directly from the specimen without any dilution or pretreatment that is not part of the usual analytical process and is equivalent to the assay range.

- Samples with results in excess of 20.0 ng/mL [45.3 nmol/L] can be reported as > 20.0 ng/mL [45.3 nmol/L] or repeated on dilution.
Manual Dilution: Dilute with Reagent grade water to obtain results within reportable range. Enter dilution factor on the instrument. Reassay. Resulting readout is corrected for dilution.
- Autodilution (AD): The autodilute sample volume is 2 µL (dilution factor = 5) for serum/plasma. Refer to your Dimension® EXL™ Operator’s Guide.
- Samples with results less than 0.5 ng/mL [1.1 nmol/L] should be reported as “less than 0.5 ng/mL [1.1 nmol/L]”.

Limitations of Procedure

Patient samples may contain heterophilic antibodies that could react in immunoassays to give falsely elevated or depressed results. This assay has been designed to minimize interference from heterophilic antibodies. Nevertheless, complete elimination of this interference from all patient specimens cannot be guaranteed. A test result that is inconsistent with the clinical picture and patient history should be interpreted with caution.^{13,14}

The instrument reporting system contains flags and comments to provide the user with information regarding instrument processing errors, instrument status information and potential errors in folate results. Refer to your Dimension® EXL™ Operator’s Guide for the meaning of report flags and comments. Any report containing flags and/or comments should be addressed according to your laboratory’s procedure manual and not reported.

- **Serum folate measurements should not be made on hemolyzed specimens.**
- Methotrexate and Leucovorin (folinic acid) interfere with the measurement of folate. These chemotherapeutic drugs cross-react with folate binding proteins in the folate assay. Therefore, patients receiving these drugs should not be tested for folate by this method.

Interfering substances

The FOLA method was evaluated for interference according to CLSI/NCCLS EP7-A2.¹⁵ Bias is the difference in the results between the control sample (without the interferent) and the test sample (contains the interferent) expressed in percent. Bias exceeding 10% is considered interference.

- Cimetidine at 2.0 mg/dL [79.2 µmol/L] increases folate results by 14% at 5.2 ng/mL [11.8 nmol/L] and decreases folate results by 14% at 16.8 ng/mL [38.1 nmol/L].

Analyte Concentration	Biotin Test Level (ng/mL)			
	100	250	500	1200
	% Bias			
5.2 ng/mL	2.8	5.9	35.1	Above AMR
16.8 ng/mL	-1.4	3.6	24.8	Above AMR

- Specimens that contain biotin at a concentration of 250 ng/mL demonstrate a less than or equal to 10% change in results. Biotin concentrations greater than this may lead to falsely elevated results for patient samples.
- The recommended adult daily dietary intake for biotin is 30 µg/day. Over the counter dietary supplements promoted for use in hair, skin and nail health may contain 5–100 mg of biotin, with recommendations to take multiple pills per day. Pharmacokinetic studies in healthy adults have shown that, in subjects ingesting 5 mg, 10 mg, and 20 mg of biotin, serum concentrations of biotin can reach up to 73 ng/mL, 141 ng/mL, and 355 ng/mL, respectively.¹⁶ Subjects who take up to 300 mg of biotin per day may have plasma biotin levels as high as 1160 ng/mL.¹⁷

Expected Values: 8.6 – 58.9 ng/mL [19.5 – 133.5 nmol/L]

The reference interval represents the central 95% of results determined non-parametrically from a population of 120 apparently healthy adults (60 males and 60 females, 24 – 67 years of age) and was performed in accordance with CLSI/NCCLS C28-A2.¹⁸ All specimens tested were from US adults, a population typically supplemented with dietary folate.

Because folic acid levels are strongly influenced by diet and dietary supplementation, population-based reference intervals can show marked demographic differences. In the US, for example, fortification of enriched grain products, as required by the Food and Drug Administration (FDA) since the mid-1990s, has led to an estimated doubling of the mean plasma folate level among subjects not using vitamin supplements and a decrease in the prevalence of low folate levels, i.e. levels below 3 ng/mL (7 nmol/L).¹⁹

Each laboratory should establish its own expected values for FOLA as performed on the Dimension® EXL™ system.

Maximum Observed Repeatability

The expected maximum observed standard deviations for repeatability (within-run precision) using n = 5 replicates at the following analyte concentrations are:

FOLA concentration	Acceptable SD Maximum
2.5 ng/mL [5.7 nmol/L]	0.5 ng/mL [1.0 nmol/L]
10.0 ng/mL [22.7 nmol/L]	1.2 ng/mL [2.8 nmol/L]

A system malfunction may exist if the acceptable SD maximum is exceeded.

Specific Performance Characteristics

The following data represent typical performance for the Dimension® EXL™ integrated chemistry system.

Precision ^{20,e}			
Material	Mean	Standard Deviation (% CV)	
	ng/mL [nmol/L]	Repeatability	Within-Lab
Bio-Rad Liquichek™ Immunoassay Control			
Level 1	2.1 [4.8]	0.09 [0.20] (4.3)	0.16 [0.36] (7.6)
Level 2	6.6 [15.0]	0.27 [0.61] (4.1)	0.36 [0.82] (5.5)
Level 3	9.6 [21.8]	0.30 [0.67] (3.1)	0.49 [1.11] (5.1)
Serum Pool 1	2.3 [5.2]	0.11 [0.25] (4.8)	0.15 [0.34] (6.5)
Serum Pool 2	16.7 [37.8]	0.36 [0.82] (2.2)	0.66 [1.50] (4.0)

- e. CLSI/NCCLS EP5-A2 was used. During each day of testing, two separate runs, with two test samples, for each test material, were analyzed for 20 days.
Liquichek™ is a trademark of Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, USA.

Method Comparison ²¹ Regression Statistics ^f			
Comparative Method	Slope	Intercept ng/mL [nmol/L]	Correlation Coefficient
Dimension Vista® FOL	1.01	0.05 [0.11]	0.99

- f. CLSI/NCCLS EP9-A2 was used. The method used to fit the linear regression line was ordinary least squares.
- g. The range of folate values in the method comparison study was 0.6 – 19.2 ng/mL [1.4 – 43.5 nmol/L].

Specificity

Hemolysis, Icterus, Lipemia (HIL) interference

The FOLA method was evaluated for interference according to CLSI/NCCLS EP7-A2.¹⁵ Bias is the difference in the results between the control sample (without the interferent) and the test sample (contains the interferent) expressed in percent. Bias exceeding 10% is considered interference.

Substance Tested	Substance Concentration	Folate ng/mL [nmol/L]	Bias* %
Hemoglobin (hemolysate)	Hemoglobin (monomer)	See Limitations	
Bilirubin (unconjugated)	20 mg/dL [342 µmol/L]	5.2 [11.8] 16.8 [38.1]	< 10 < 10
Bilirubin (conjugated)	20 mg/dL [342 µmol/L]	5.2 [11.8] 16.8 [38.1]	< 10 < 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dL [33.9 mmol/L]	5.2 [11.8] 16.8 [38.1]	< 10 < 10

Intralipid® is a registered trademark of Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany.

* **Analyte results should not be corrected based on this bias.**

Non Interfering Substances

The following substances do not interfere with the FOLA method when present in serum at the concentrations indicated. Inaccuracies (biases) due to these substances are less than 10% at folate concentrations of 5.2 ng/mL [11.8 nmol/L] and 16.8 ng/mL [38.1 nmol/L].

Substance	Test Concentration	SI Units
Acetaminophen	20 mg/dL	1324 µmol/L
Amikacin	8.0 mg/dL	137 µmol/L
Ampicillin	5.3 mg/dL	152 µmol/L
Ascorbic Acid	6 mg/dL	342 µmol/L
Caffeine	6 mg/dL	308 µmol/L
Carbamazepine	3 mg/dL	127 µmol/L
Chloramphenicol	5.0 mg/dL	155 µmol/L
Chlordiazepoxide	1 mg/dL	33.3 µmol/L
Chlorpromazine	0.2 mg/dL	6.27 µmol/L
Cholesterol	503 mg/dL	13 mmol/L
Creatinine	30 mg/dL	2.65 mmol/L
Dextran 40	6000 mg/dL	1500 µmol/L
Diazepam	0.5 mg/dL	18 µmol/L
Digoxin	6.1 ng/mL	7.8 nmol/L
Erythromycin	6 mg/dL	81.6 µmol/L
Ethanol	400 mg/dL	86.8 mmol/L
Ethosuximide	25 mg/dL	1770 µmol/L
Furosemide	6 mg/dL	181 µmol/L
Gentamicin	1 mg/dL	21 µmol/L
Heparin	3 U/mL	3000 U/L
Ibuprofen	50 mg/dL	2425 µmol/L
Immunoglobulin G	5 g/dL	50 g/L
Lidocaine	1.2 mg/dL	51.2 µmol/L
Lithium	2.2 mg/dL	3.2 mmol/L
Nicotine	0.1 mg/dL	6.2 µmol/L
Penicillin G	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	8 mg/dL	354 µmol/L
Phenobarbital	10 mg/dL	431 µmol/L
Phenytoin	5 mg/dL	198 µmol/L
Primidone	4 mg/dL	183 µmol/L
Propoxyphene	0.16 mg/dL	4.91 µmol/L
Protein: Albumin	6 g/dL	60 g/L
Protein: Total	12 g/dL	120 g/L
Salicylic Acid	60 mg/dL	4.34 mmol/L
Theophylline	4 mg/dL	222 µmol/L
Triglycerides	3000 mg/dL	33.9 mmol/L
Urea	500 mg/dL	83.3 mmol/L
Uric Acid	20 mg/dL	1.2 mmol/L
Valproic Acid	50 mg/dL	3467 µmol/L
Vancomycin	10 mg/dL	69 µmol/L

Recovery

Serum and plasma samples containing folate levels spanning the analytical measurement range were tested individually and as a 1:1 mixture. The observed values were then compared to the expected values for each mixture.

Sample Type	FOLA ng/mL [nmol/L]	FOLA ng/mL [nmol/L]	1:1 Mixture		FOLA % Recovery
			Expected ng/mL [nmol/L]	Obtained ng/mL [nmol/L]	
Serum	3.0 [6.8]	16.4 [37.2]	9.7 [22.0]	10.1 [22.9]	104%
Serum	2.2 [5.0]	12.5 [28.3]	7.4 [16.8]	6.8 [15.4]	92%
Serum	4.7 [10.7]	14.6 [33.1]	9.7 [22.0]	9.6 [21.8]	99%
Serum	3.2 [7.3]	10.4 [23.6]	6.8 [15.4]	6.7 [15.2]	99%
Plasma	3.2 [7.3]	15.2 [34.4]	9.2 [20.8]	9.1 [20.6]	99%
Plasma	2.9 [6.6]	13.4 [30.4]	8.2 [18.5]	7.9 [17.9]	97%
Plasma	6.8 [15.4]	16.8 [38.1]	11.8 [26.7]	12.0 [27.2]	102%
Mean Recovery:					99%

Limit of Detection: 0.5 ng/mL [1.1 nmol/L]^h

The Limit of Detection (LoD) for FOLA is 0.5 ng/mL [1.1 nmol/L], determined consistent with CLSI guideline EP17-A²² and with proportions of false positives (α) less than 5% and false negatives (β) less than 5%; based on 120 determinations, with 5 blank and 5 low level samples.

The Limit of Blank (LoB) is 0.2 ng/mL [0.5 nmol/L].

h. LoD is the lowest concentration of analyte that can be detected reliably. LoB is the highest concentration that is likely to be observed in a blank sample.

Symbols Key: See adjacent panel.

Bibliography: See adjacent panel.

Dimension® EXL™, Dimension Vista®, LOCI® and Flex® are trademarks of Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics

All rights reserved.

Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

FOLA

Siehe schraffierte Abschnitte: Aktualisierte Informationen gegenüber der Version 2019-04.

Ausgabedatum 2020-08

LOCI Folat

Verwendungszweck: Die FOLA-Methode ist ein *In-vitro*-Diagnostikum zur quantitativen Bestimmung von Folsäure in Humanserum und -plasma auf dem integrierten chemischen Analysensystem Dimension® EXL™ mit dem LOCI®-Modul.

Folsäuremessungen können während der Diagnose und Behandlung eines Folsäuremangels verwendet werden.

Zusammenfassung: Die Begriffe Folat und Folsäure werden oft synonym für das wasserlösliche B-Komplex-Vitamin (B9) verwendet, das in dunkelgrünen Blattgemüsen, Früchten, Molkereiprodukten und Getreide vorkommt. Die Hauptfunktion der Folsäure-Coenzyme im Körper besteht in der Kohlenstoffübertragung bei verschiedenen Reaktionen, die wichtig für die Synthese von DNA, RNA und Aminosäuren sind. Im Nukleinsäurestoffwechsel ist die Folsäure an der DNA-Synthese aus DNA-Vorläufern und der Methioninsynthese beteiligt, die für die Synthese von S-Adenosylmethionin (SAM), einem Methylendon in vielen biologischen Methylierungsreaktionen in DNA und RNA, erforderlich ist. Folsäure ist auch am Aminosäurestoffwechsel beteiligt. Für die Synthese von Methionin aus Homocystein sind sowohl Folsäure als auch Vitamin B12-abhängige Enzyme erforderlich. Ein Folsäuremangel kann zu einer Verringerung der Methioninsynthese und hohem Homocystein-Spiegel führen.^{1,2} Klinische Studien haben Hinweise darauf ergeben, dass ein leichter bis mäßiger Anstieg des Homocysteins mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen wie koronaren Herzerkrankungen und Schlaganfällen zusammenhängt.^{3,4,5}

Klinisch manifestiert sich ein Folsäuremangel in erster Linie als makrozytäre Anämie. Diese ist durch eine Reifungsstörung der Erythrozyten-Vorläuferzellen im Knochenmark, das Vorhandensein von Megaloblasten und eine kürzere Lebensdauer der Erythrozyten charakterisiert. Eine makrozytäre Anämie kann sowohl durch einen Mangel an Folsäure als auch einen Vitamin B12-Mangel ausgelöst werden. Eine Folsäureergänzung kann einen B12-Mangel verschleiern, da die damit assoziierte Anämie auch auf die alleinige Gabe von Folsäure anspricht. Fehldiagnosen verzögern die Behandlung des Mangels, sodass irreversible neurologische Fehlentwicklungen fortschreiten können. Die angemessene Therapie hängt von der Differenzialdiagnose des Mangels ab.^{1,2}

Hauptursachen für einen Folsäuremangel sind ein Mangel an Darmkeimen, schlechte Resorption über den Darm (chirurgische Resektion, Zöliakie), erhöhter Bedarf (Schwangerschaft, Lebererkrankungen und Malignitäten), unzureichende Zufuhr über die Nahrung (Alkoholismus), Therapien mit Folsäureantagonisten (Methotrexat) und Antikonvulsiva (Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure). Bestimmungen des Serum-Folsäurespiegels liefern zwar frühzeitige Informationen über den Folsäurestatus, jedoch spiegelt die Folatkonzentration in den Erythrozyten die im Gewebe vorhandene Folsäure deutlicher wider und gilt als zuverlässigster Indikator für den Folatstatus.^{1,6}

Grundlagen des Verfahrens: Die Folat-Methode ist ein homogener kompetitiver Chemilumineszenz-Immunoassay auf Basis der LOCI®-Technologie. Bei den LOCI®-Reagenzien handelt es sich um zwei synthetische Reagenzien (Kügelchen) und ein markiertes, folatbindendes Protein (FBP). Beim ersten Reagenz (Chemibeads) sind die Kügelchen mit einem Folsäure-Derivat beschichtet und enthalten einen Chemilumineszenzfarbstoff. Die Kügelchen des zweiten Reagenz (Sensibeads) sind mit Streptavidin beschichtet und enthalten einen Photosensibilisator-Farbstoff. Vor dem immunologischen Teil der Reaktion wird die Patientenprobe mit Natriumhydroxid (NaOH) und Dithioerythritol (DTE) vorbehandelt, um das Serumfolat von den endogenen folatbindenden Proteinen (FBP) abzuspalten und 5-Methyltetrahydrofolat in seiner reduzierten Form zu erhalten. Nach Vorbehandlung der Probe werden nacheinander die Chemibeads und das markierte folatbindende Reagenz in das Reaktionsgefäß gegeben. Die Folsäure aus der Patientenprobe konkurriert mit dem Folat-Chemibead um eine begrenzte Menge an markiertem FBP. Anschließend werden Sensibeads hinzugefügt, die sich an den biotinylierten Abschnitt des markierten FBP binden und Bead-Pair-Immunkomplexe bilden. Bei einer Belichtung des Komplexes mit 680 nm erzeugen die Sensibeads Singulett-Sauerstoff, der in die Chemibeads diffundiert und eine Chemilumineszenzreaktion auslöst. Das hierdurch entstehende Signal ist bei 612 nm messbar und der Folsäurekonzentration in der Probe direkt proportional.^{7,8}

Reagenzien

Zellen ^a	Form	Inhaltsstoff	Konzentration ^b	Ursprung
1 – 2	Leer			
3	Flüssig	Folat-Chemibeads	400 µg/ml	
4	Flüssig	Streptavidin-Sensibeads	500 µg/ml	Rekombinante <i>E. coli</i>
5	Tablette ^c	Dithioerythritol (DTE)	39 mg/ml	
6	Tablette ^c	Dithioerythritol (DTE)	39 mg/ml	
7	Flüssig	Natriumhydroxid (NaOH)	0.5 N	
8	Flüssig	Folatbindendes Protein (FBP)	0.225 µg/ml	Rind
		Biotinylierter Antikörper	1.8 µg/ml	Maus, monoklonal

a. Die Zellen sind vom breiten Ende der Kassette aus durchgehend nummeriert.

b. Nominalwert pro Zelle in einer Kassette.

c. Tabletten enthalten Füllstoffe, Puffer und Stabilisatoren.

Gefahrenhinweise und Sicherheitssätze:



H290, H314, H317
P280, P301 + P310 + P331,
P303 + P361 + P353 + P310, P305 + P310, P501

Warnung!

Kann gegenüber Metallen korrosiv sein. Verursacht schwere Verätzungen der Haut und schwere Augenschäden. Kann allergische Hautreaktionen verursachen.

Schutzhandschuhe/Schutzkleidung/Augenschutz/Gesichtsschutz tragen. BEI VERSCHLUCKEN: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. KEIN Erbrechen herbeiführen. BEI KONTAKT MIT DER HAUT (oder dem Haar): Alle beschmutzten, getränkten Kleidungsstücke sofort ausziehen. Haut mit Wasser abwaschen/duschen. Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. BEI KONTAKT MIT DEN AUGEN: Sofort GIFTINFORMATIONSZENTRUM oder Arzt anrufen. Inhalt und Behälter sind in Übereinstimmung mit den gesetzlichen Bestimmungen zu entsorgen.

Enthält: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone; Natriumhydroxid

Sicherheitsdatenblätter (MSDS/SDS) verfügbar auf [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Vorsichtsmaßnahmen: Gebrauchte HM-Reaktionsgefäße enthalten menschliche Körperflüssigkeiten; mit entsprechender Vorsicht handhaben und Hautkontakt oder Verschlucken vermeiden. Die Reaktionsgefäße sind nur für den einmaligen Gebrauch vorgesehen.

In-vitro-Diagnostikum.

Reagenz Vorbereitung: Auflösung, Verdünnung und Mischung werden vom Dimension®-System automatisch durchgeführt.

Aufbewahrung bei: 2 – 8 °C

Verfalldatum: Verfalldatum einzelner ungeöffneter Reagenzkassetten siehe Umkarton. Verschlussene Zellen sind im Gerät 30 Tage lang stabil.

Stabilität geöffneter Zellen: 5 Tage für Zellen 3 – 8

Probenentnahme und -handhabung: Empfohlene Probentypen: Serum und Plasma (Lithium- oder Natriumheparin).

Mit Azid stabilisierte Proben und Kontrollsubstanzen können nicht verwendet werden.

Serum und Plasma können mit empfohlenen Verfahren zur Entnahme diagnostischer Blutproben durch Venenpunktion gewonnen werden.⁹

Proben können gekühlt bei 2 – 8 °C bis zu 8 Stunden lang aufbewahrt werden. Können die Tests nicht innerhalb von 8 Stunden durchgeführt werden, die Proben bei mindestens -20 °C einfrieren. Proben vor Licht schützen.

Hämolyisierte Proben nicht verwenden.¹⁰ Nach dem Auftauen gründlich mischen. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen vermeiden.¹¹

Anweisungen zur Verwendung der Probenentnahmeverrichtung und zur Probenverarbeitung beachten.¹² Vor dem Zentrifugieren sollte eine vollständige Gerinnung abgewartet werden. Serum oder Plasma müssen sobald wie möglich bzw. spätestens zwei Stunden nach der Entnahme von den Zellen getrennt werden. Die Proben müssen partikelfrei sein.¹¹

Die Hinweise darüber wie die Proben aufzubewahren sind, dienen als Hilfestellung. Benutzer können Verfahren zur Aufbewahrung von Patientenproben auch selbst validieren.

Verfahren

Mitgelieferte Materialien

FOLA Flex®-Reagenzkassette, Art.-Nr. RF644

Erforderliche, aber nicht mitgelieferte Materialien

LOCI Anemia Kalibrator, Art.-Nr. RC640
HM-Reaktionsgefäße, Art.-Nr. RXV1A
Reagenznadelreiniger, Art.-Nr. RD702
Probennehmerreiniger, Art.-Nr. RD703
Qualitätskontrollmaterialien

Testschritte

Probenentnahme, Reagenzzugabe, Mischung und Bearbeitung werden vom Dimension® EXL™-System automatisch durchgeführt. Weitere Genaue Angaben zu diesen Vorgängen entnehmen Sie bitte dem Dimension® EXL™-Bedienungshandbuch.

Testbedingungen	
Probenvolumen (in das Gefäß abgegeben)	10 µl
Volumen DTE Reagenz	10 µl
Volumen Extraktionsreagenz	10 µl
Volumen FBP/Bio-Mab Reagenz	30 µl
Volumen Chemibead-Reagenz	20 µl
Volumen Sensibead-Reagenz	30 µl
Temperatur	37 °C
Reaktionszeit	21 Minuten
Wellenlänge	680 nm Belichtung, 612 nm Emission
Messverfahren	Chemilumineszenz

Kalibration	
Messbereich	0.5 – 20.0 ng/ml [1.1 – 45.3 nmol/l] ^d
Kalibrationsmaterial	LOCI Anemia Kalibrator, Art.-Nr. RC640
Kalibrierschema	5 Level; n = 3
Einheiten	ng/ml [nmol/l] (ng/ml x 2.266) = [nmol/l]
Typische Kalibrator-Level	Level 1: 0 ng/ml [0 nmol/l] Level 2: 2.5 ng/ml [5.7 nmol/l] Level 3: 5.0 ng/ml [11.3 nmol/l] Level 4: 10.0 ng/ml [22.7 nmol/l] Level 5: 21.0 ng/ml [47.6 nmol/l]
Kalibrationshäufigkeit	Alle 21 Tagen mit derselben Charge
Eine neue Kalibration ist erforderlich	- Für jede neue Charge von Flex®-Reagenzkassetten - Nach größeren Wartungs- oder Servicemaßnahmen, falls die Ergebnisse der Qualitätskontrolle dies nahelegen - Nach Maßgabe der Qualitätskontrollverfahren des Labors - Nach Maßgabe behördlicher Vorschriften

d. SI-Einheiten sind in Klammern angegeben.

Qualitätskontrolle

Halten Sie die behördlichen Vorschriften oder Akkreditierungsanforderungen für die Häufigkeit von Qualitätskontrollen ein. In der Praxis sollten mindestens einmal täglich zwei Konzentrationsstufen eines Qualitätskontroll(QK-)materials mit bekannten Folsäurekonzentrationen analysiert werden. Bei Ergebnissen außerhalb der akzeptablen Grenzwerte nach laborinternen QK-Vorschriften vorgehen.

Ergebnisse: Das Gerät berechnet automatisch anhand des im Dimension® EXL™-Bedienungshandbuch dargestellten Berechnungsschemas die Folsäurekonzentration in ng/ml [nmol/l].

Resultate dieses Tests sollten stets in Verbindung mit der Vorgeschichte des Patienten, dem klinischen Bild und anderen Untersuchungsergebnissen interpretiert werden.

Analytischer Messbereich: 0.5 – 20.0 ng/ml [1.1 – 45.3 nmol/l]

Dies ist der Bereich von Analysewerten, der ohne vorherige Verdünnung oder Vorbehandlung, die nicht Teil des üblichen Analysevorgangs ist, in der Probe direkt ermittelt werden kann, und entspricht dem Messbereich.

- Proben mit Ergebnissen von über 20.0 ng/ml [45.3 nmol/l] können als > 20.0 ng/ml [45.3 nmol/l] angegeben oder verdünnt und erneut analysiert werden.
Manuelle Verdünnung: Um Ergebnisse innerhalb des Messbereichs zu erhalten, muss die Probe mit Wasser von Reagenzqualität verdünnt werden. Geben Sie den Verdünnungsfaktor ein, und wiederholen Sie den Test. Im Ergebnisausdruck wird die Verdünnung berücksichtigt.
Automatische Verdünnung (AD): Das automatische Probenverdünnungsvolumen beträgt 2 µl für Serum/Plasma (Verdünnungsfaktor = 5). Siehe Dimension® EXL™-Bedienungshandbuch.
- Proben mit Ergebnissen unter 0.5 ng/ml [1.1 nmol/l] sind als „weniger als 0.5 ng/ml [1.1 nmol/l]“ zu berichten.

Grenzen des Verfahrens

Patientenproben können heterophile Antikörper enthalten, die in Immunoassays zu fehlerhaft erhöhten oder verringerten Werten führen können. Dieser Test wurde so entwickelt, dass eine Interferenz durch heterophile Antikörper minimal ist. Dennoch kann diese Art von Interferenz nicht bei allen Patientenproben vollständig ausgeschlossen werden. Ein vom klinischen Bild und der Vorgeschichte des Patienten abweichendes Testergebnis sollte deshalb mit Vorbehalt interpretiert werden.^{13,14}

Das integrierte Meldesystem des Geräts informiert den Nutzer durch Fehlercodes und Hinweise über Bearbeitungsfehler des Geräts, den Gerätestatus und mögliche Fehler bei den Ergebnissen der Folat-Tests. Informationen zur Bedeutung der Fehlercodes und Hinweise finden Sie im Bedienungshandbuch des Dimension® EXL™-Systems. Berichte, die Fehlercodes und/oder Hinweise enthalten, sollten nicht weitergeleitet, sondern nach den im jeweiligen Labor geltenden Richtlinien korrigiert werden.

- Für Serumfolatmessungen sollten keine hämolytischen Proben verwendet werden.**
- Die Genauigkeit der Folatbestimmung wird durch Methotrexat und Leucovorin (Folinsäure) beeinträchtigt. Diese Chemotherapeutika kreuzreagieren mit den folatbindenden Proteinen im Folsäure-Assay. Daher dürfen Patienten, die diese Medikamente erhalten, nicht mit diesem Verfahren auf Folsäure getestet werden.

Störsubstanzen

Das FOLA-Verfahren wurde nach CLSI/NCCLS EP7-A2 auf mögliche Interferenz evaluiert.¹⁵ Die Abweichung berechnet sich aus dem Werteunterschied in Prozent zwischen der Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (mit Störsubstanz). Eine Abweichung von mehr als 10 % wird als Interferenz bezeichnet.

- 2.0 mg/dl [79.2 µmol/l] Cimetidin erhöhen die Ergebnisse für Folsäure um 14 % bei 5.2 ng/ml [11.8 nmol/l] und senken die Ergebnisse für Folsäure um 14 % bei 16.8 ng/ml [38.1 nmol/l].

Analyt-Konzentration	Biotin-Teststufe (ng/ml)			
	100	250	500	1200
	% Abweichung			
5.2 ng/ml	2.8	5.9	35.1	Über AMR
16.8 ng/ml	-1.4	3.6	24.8	Über AMR
• Proben, die Biotin in einer Konzentration von 250 ng/ml enthalten, zeigen eine Veränderung der Ergebnisse von kleiner oder gleich 10 %. Höhere Biotinkonzentrationen können zu falsch niedrigen Ergebnissen für Patientenproben führen.				
• Der empfohlene Referenzwert für die Aufnahme von Biotin für Erwachsene beträgt 30 µg/Tag. Rezeptfreie Nahrungsergänzungsmittel, die für gesunde Haare, Haut und Nägel vermarktet werden, können 5–100 mg Biotin enthalten, wobei eine Einnahmeempfehlung von mehreren Tabletten pro Tag besteht. Pharmakokinetische Studien mit gesunden Erwachsenen haben gezeigt, dass die Einnahme von 5 mg, 10 mg und 20 mg zu Biotin-Serumkonzentrationen von bis zu 73 ng/ml, 141 ng/ml und 355 ng/ml führen kann. ¹⁶ Studienteilnehmer, die bis zu 300 mg Biotin pro Tag einnehmen, können einen Biotin-Plasmaspiegel von 1160 ng/ml erreichen. ¹⁷				

Erwartete Werte: 8.6 – 58.9 ng/ml [19.5 – 133.5 nmol/l]

Der Referenzbereich gibt die zentralen 95 % der Ergebnisse der nicht parametrisch ermittelten Ergebnisse einer Population von 120 offensichtlich gesunden Erwachsenen (60 Männer und 60 Frauen, 24 – 67 Jahre alt) wieder und wurde in Übereinstimmung mit CLSI/NCCLS C28-A2 durchgeführt.¹⁸ Alle untersuchten Proben stammten von US-amerikanischen Erwachsenen, einer Population, die typischerweise Folsäure als Nahrungsergänzungsmittel zu sich nimmt.

Da der Folsäurespiegel erheblich durch die Ernährung und Nahrungsergänzungsmittel beeinflusst wird, können populationsbasierte Referenzintervalle markante demografische Unterschiede zu Tage führen. In den USA hat die seit Mitte der 1990er Jahre von der US-amerikanischen Behörde zur Lebens- und Arzneimittelüberwachung (Food and Drug Administration, FDA) geforderte Anreicherung von Getreideprodukten zu einer geschätzten Verdopplung des durchschnittlichen Plasmafolsäurespiegels bei Prüfungsteilnehmern, die keine Vitaminpräparate einnehmen, und zu einem Rückgang der Prävalenz an niedrigen Folsäurespiegeln geführt, d. h. von Spiegeln unter 3 ng/ml (7 nmol/l).¹⁹

Jedes Labor sollte seine eigenen Erwartungswerte für FOLA auf dem Dimension® EXL™-System ermitteln.

Maximale ermittelte Wiederholbarkeit

Die erwarteten maximal beobachteten Standardabweichungen für die Wiederholbarkeit (Präzision innerhalb der Serie) bei n = 5 Replikaten betragen bei folgenden Analytkonzentrationen:

FOLA-Konzentration	Maximal akzeptable SA
2.5 ng/ml [5.7 nmol/l]	0.5 ng/ml [1.0 nmol/l]
10.0 ng/ml [22.7 nmol/l]	1.2 ng/ml [2.8 nmol/l]

Werden die akzeptablen SA-Höchstwerte überschritten, kann es sich um eine Fehlfunktion des Systems handeln.

Spezifische Leistungsdaten

Die folgenden Daten stellen die typische Leistung für das integrierte chemische Dimension® EXL™-System dar.

Präzision ^{20,e}			
Material	Mittelwert ng/ml [nmol/l]	Standardabweichung (% VK)	
		Wiederholbarkeit	Innerhalb des Labors
Bio-Rad Liquichek™-Immunoassay-Kontrolle			
Level 1	2.1 [4.8]	0.09 [0.20] (4.3)	0.16 [0.36] (7.6)
Level 2	6.6 [15.0]	0.27 [0.61] (4.1)	0.36 [0.82] (5.5)
Level 3	9.6 [21.8]	0.30 [0.67] (3.1)	0.49 [1.11] (5.1)
Serumpool 1	2.3 [5.2]	0.11 [0.25] (4.8)	0.15 [0.34] (6.5)
Serumpool 2	16.7 [37.8]	0.36 [0.82] (2.2)	0.66 [1.50] (4.0)

e. Zugrunde gelegt wurde CLSI/NCCLS EP5-A2. Zwanzig Tage lang wurden an jedem Testtag zwei separate Durchläufe mit zwei Testproben für jedes Testmaterial analysiert.
Liquichek™ ist ein Warenzeichen von Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, USA.

Vergleichsmethode	Steigung	Methodenvergleich ²¹ Regressionsstatistik ⁴		
		Achsabschnitt ng/ml [nmol/l]	Korrelationskoeffizient	N
Dimension Vista®-FOL	1.01	0.05 [0.11]	0.99	138 ^a

f. Es wurde CLSI/NCCLS EP9-A2 verwendet. Die lineare Regressionslinie wurde mit einer Analyse der kleinsten Quadrate angepasst.

g. In der Methodenvergleichsstudie lagen die Werte für Folsäure zwischen 0.6 – 19.2 ng/ml [1.4 – 43.5 nmol/l].

Spezifität

HIL-Interferenz (Hämolyse, Ikterus, Lipämie)

Das FOLA-Verfahren wurde nach CLSI/NCCLS EP7-A2 auf mögliche Interferenz evaluiert.¹⁵ Die Abweichung berechnet sich aus dem Werteunterschied in Prozent zwischen der Kontrollprobe (ohne Störsubstanz) und der Testprobe (mit Störsubstanz). Eine Abweichung von mehr als 10 % wird als Interferenz bezeichnet.

Getestete Substanz	Konzentration der Substanz	Folsäure ng/ml [nmol/l]	Abweichung* %
Hämoglobin (Hämolysat)	Hämoglobin (Monomer)	Siehe „Grenzen des Verfahrens“	
Bilirubin (unkonjugiert)	20 mg/dl [342 µmol/l]	5.2 [11.8]	< 10
		16.8 [38.1]	< 10
Bilirubin (konjugiert)	20 mg/dl [342 µmol/l]	5.2 [11.8]	< 10
		16.8 [38.1]	< 10
Lipämie (Intralipid®)	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]	5.2 [11.8]	< 10
		16.8 [38.1]	< 10

Intralipid® ist eine eingetragene Marke der Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Deutschland.

* **Analysewerte dürfen nicht anhand dieser Abweichung korrigiert werden.**

Nicht störende Substanzen

Die folgenden Substanzen haben keinen Einfluss auf FOLA-Testergebnisse, wenn sie in den genannten Konzentrationen im Serum vorhanden sind. Ungenauigkeiten (Abweichungen) aufgrund dieser Substanzen belaufen sich bei Folsäurekonzentrationen von 5.2 ng/ml [11.8 nmol/l] und 16.8 ng/ml [38.1 nmol/l] auf unter 10 %.

Substanz	Testkonzentration	SI-Einheiten
Acetaminophen	20 mg/dl	1324 µmol/l
Amikacin	8.0 mg/dl	137 µmol/l
Ampicillin	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Ascorbinsäure	6 mg/dl	342 µmol/l
Koffein	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazepin	3 mg/dl	127 µmol/l
Chloramphenicol	5.0 mg/dl	155 µmol/l
Chlordiazepoxid	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Chlorpromazin	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Cholesterin	503 mg/dl	13 mmol/l
Kreatinin	30 mg/dl	2.65 mmol/l
Dextran 40	6000 mg/dl	1500 µmol/l
Diazepam	0.5 mg/dl	18 µmol/l
Digoxin	6.1 ng/ml	7.8 nmol/l
Erythromycin	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Ethanol	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Ethosuximid	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosemid	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicin	1 mg/dl	21 µmol/l
Heparin	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofen	50 mg/dl	2425 µmol/l
Immunoglobulin G	5 g/dl	50 g/l
Lidocain	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Lithium	2.2 mg/dl	3.2 mmol/l
Nikotin	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Penicillin G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Phenobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Phenytoin	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidon	4 mg/dl	183 µmol/l
Propoxyphen	0.16 mg/dl	4.91 µmol/l
Protein: Albumin	6 g/dl	60 g/l
Protein: Gesamt	12 g/dl	120 g/l
Salicylsäure	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Theophyllin	4 mg/dl	222 µmol/l
Triglyceride	3000 mg/dl	33.9 mmol/l
Harnstoff	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Harnsäure	20 mg/dl	1.2 mmol/l
Valproinsäure	50 mg/dl	3467 µmol/l
Vancomycin	10 mg/dl	69 µmol/l

Wiederfindung

Serum- und Plasmaproben mit Folsäurekonzentrationen, die den analytischen Messbereich abdecken, wurden einzeln und in Mischungen im Verhältnis 1:1 getestet. Die gemessenen Werte wurden für jede Mischung mit den Erwartungswerten verglichen.

Probentyp	FOLA		1:1-Mischung		FOLA
	ng/ml [nmol/l]	ng/ml [nmol/l]	Sollwert ng/ml [nmol/l]	Erhalten ng/ml [nmol/l]	% Wiederfindung
Serum	3.0 [6.8]	16.4 [37.2]	9.7 [22.0]	10.1 [22.9]	104 %
Serum	2.2 [5.0]	12.5 [28.3]	7.4 [16.8]	6.8 [15.4]	92 %
Serum	4.7 [10.7]	14.6 [33.1]	9.7 [22.0]	9.6 [21.8]	99 %
Serum	3.2 [7.3]	10.4 [23.6]	6.8 [15.4]	6.7 [15.2]	99 %
Plasma	3.2 [7.3]	15.2 [34.4]	9.2 [20.8]	9.1 [20.6]	99 %
Plasma	2.9 [6.6]	13.4 [30.4]	8.2 [18.5]	7.9 [17.9]	97 %
Plasma	6.8 [15.4]	16.8 [38.1]	11.8 [26.7]	12.0 [27.2]	102 %
Mittlere Wiederfindung:					99 %

Nachweisgrenze: 0.5 ng/ml [1.1 nmol/l]^a

Die Nachweisgrenze für FOLA wurde anhand der CLSI-Richtlinie EP17-A²² berechnet und beträgt 0.5 ng/ml [1.1 nmol/l] mit einem Anteil an falsch positiven (α) bzw. falsch negativen (β) Ergebnissen von jeweils unter 5 %; basierend auf 120 Bestimmungen mit 5 Leerproben und 5 Proben mit bekannt niedrigen Konzentrationen.

Der Grenzwert für die Leerprobe liegt bei 0.2 ng/ml [0.5 nmol/l].

^a Die Nachweisgrenze ist die niedrigste Analytkonzentration, die zuverlässig ermittelt werden kann. Der Grenzwert für die Leerprobe ist die höchste Konzentration, die in einer Leerprobe beobachtet werden kann.

Symbolschlüssel: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Literatur: Siehe Verzeichnis im Anhang.

Dimension® EXL™, Dimension Vista®, LOCI® und Flex® sind Warenzeichen von Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics

Alle Rechte vorbehalten.



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA



2020-08 G PN 10866026 - DE

Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

FOLA

Voir les sections ombrées : Informations mises à jour à partir de la version 2019-04.

Date d'édition 2020-08

LOCI Folate

Utilisation : La méthode FOLA est un test de diagnostic *in vitro* pour la mesure du folate dans le sérum et le plasma humains sur le système de chimie intégré Dimension® EXL™ avec le module LOCI®.

Les mesures du folate peuvent être utilisées dans le diagnostic et le traitement du déficit en folate.

Résumé : Les termes folate ou acide folique sont souvent utilisés indifféremment pour désigner une vitamine B complexe hydrosoluble (B9) que l'on trouve dans les légumes verts foncés à feuilles, les fruits, les produits laitiers et les céréales. La principale fonction des coenzymes du folate dans le corps est le transfert d'unités mono-carbonnées dans de nombreuses réactions essentielles à la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des acides aminés. Dans le métabolisme des acides nucléiques, l'acide folique est impliqué dans la synthèse de l'ADN à partir de ses précurseurs et dans la synthèse de la méthionine, nécessaire à la synthèse de la S-adénosylméthionine (SAM), donneur de méthyl dans de nombreuses réactions de méthylation biologique de l'ADN et de l'ARN. L'acide folique joue également un rôle dans le métabolisme des acides aminés. La synthèse de la méthionine à partir de l'homocystéine requiert des enzymes dépendants du folate et de la vitamine B12. Un déficit en folate peut engendrer une diminution de la synthèse de méthionine et un excès d'homocystéine.^{1,2} Des études cliniques indiquent qu'une augmentation moyenne à modérée de l'homocystéine est associée à une maladie vasculaire athérosclérotique telle qu'une maladie coronarienne ou un accident vasculaire cérébral.^{3,4,5}

L'anémie macrocytique constitue la principale manifestation clinique du déficit en folate. Elle se caractérise par une maturation anormale des précurseurs de globules rouges dans la moelle osseuse, par la présence de mégalo blasts et par une réduction de la survie des globules rouges. L'anémie macrocytique peut trouver son origine dans un déficit en folate ou en vitamine B12. Un surplus de folate peut masquer un déficit en vitamine B12 parce que l'anémie associée ne répond qu'au folate. Une erreur de diagnostic peut retarder le traitement du déficit, entraînant la progression de troubles neurologiques irréversibles. Le traitement approprié dépend du diagnostic différentiel du déficit.^{1,2}

Les principales causes de déficit en folate sont l'absence de micro-organismes intestinaux, une mauvaise absorption intestinale (réssection chirurgicale, maladie cœliaque), un besoin accru (grossesse, maladie du foie et malignités), un mauvais régime alimentaire (alcoolisme), des médicaments anti-folate (méthotrexate) et anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, acide valproïque). Bien que la mesure du folate dans le sérum fournisse une première indication du statut du folate, la mesure du folate dans les globules rouges reflète plus précisément le taux de folate contenu dans les tissus et est considérée comme l'indicateur le plus fiable du statut de folate.^{1,6}

Principes de la méthode : La méthode Folate est un immunodosage homogène, chimioluminescent compétitif, qui se fonde sur la technologie LOCI®. Les réactifs LOCI® comprennent deux réactifs synthétiques sur billes ainsi qu'une protéine de liaison du folate marquée (FBP). Le premier réactif sur billes (chemibeads) est recouvert d'un dérivé d'acide folique et contient un colorant chimioluminescent. Le second réactif sur billes (sensibeads) est recouvert de streptavidine et contient un colorant photosensible. Avant de commencer la partie immunologie de la réaction, l'échantillon du patient est prétraité avec de l'hydroxide de sodium (NaOH) et du dithioerythritol (DTE) pour libérer le folate du sérum à partir de la protéine de liaison du folate (FBP) endogène et pour maintenir le 5-méthyltetrahydrofolate dans sa forme réduite. Après le prétraitement de l'échantillon, les chemibeads et le réactif de liaison du folate marqué sont ajoutés consécutivement au support réactionnel. Le folate de l'échantillon entre en concurrence avec celle du chemibead pour un nombre limité de FBP marquées. Les sensibeads sont alors ajoutés et se lient à la part biotinylée des FBP marquées ; des immunocomplexes se forment en présence des deux réactifs. L'illumination du complexe par une lumière à 680 nm génère de l'oxygène singulet à partir des sensibeads, qui diffuse dans les chemibeads, déclenchant une réaction de chimioluminescence. Le signal qui en résulte est mesuré à 612 nm et est une fonction inverse de la concentration de folate dans l'échantillon.^{7,8}

Réactifs

Puits ^a	Forme	Composant	Concentration ^b	Source
1 à 2	Vides			
3	Liquide	Chemibeads avec folate	400 µg/ml	
4	Liquide	Sensibeads avec streptavidine	500 µg/ml	<i>E. coli</i> recombinante
5	Pastilles ^c	Dithioerythritol (DTE)	39 mg/ml	
6	Pastilles ^c	Dithioerythritol (DTE)	39 mg/ml	
7	Liquide	Hydroxide de sodium (NaOH)	0.5 N	
8	Liquide	Protéine de liaison du folate (FBP)	0.225 µg/ml	bovine
		Anticorps biotinylé	1.8 µg/ml	Souris, monoclonal

a. Les puits sont numérotés de manière consécutive à partir de l'extrémité large de la cartouche.

b. Valeur nominale par puits dans une cartouche.

c. Les comprimés contiennent des excipients, des tampons et des stabilisateurs.

Risque et sécurité :



H290, H314, H317
P280, P301 + P310 + P331,
P303 + P361 + P353 + P310, P305 + P310, P501

Avertissement

Peut être corrosif pour les métaux. Provoque des brûlures de la peau et des lésions oculaires graves.

Peut provoquer une allergie cutanée.

Porter des gants de protection/des vêtements de protection/un équipement de protection des yeux/du visage. EN CAS D'INGESTION: appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin. NE PAS faire vomir. EN CAS DE CONTACT AVEC LA PEAU (ou les cheveux): enlever immédiatement les vêtements contaminés. Rincer la peau à l'eau/se doucher. Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin. EN CAS DE CONTACT AVEC LES YEUX: Appeler immédiatement un CENTRE ANTIPOISON ou un médecin. Éliminer les contenus et les contenants conformément à toutes les réglementations locales, régionales et nationales.

Contient : 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone; Hydroxyde de sodium

Les fiches de sécurité sont disponibles sur [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Précautions : Après utilisation, les récipients de réaction HM contiennent des liquides biologiques humains. Les manipuler avec soin pour éviter tout risque de contact avec la peau ou d'ingestion. Les récipients sont à usage unique.

Pour diagnostic *in vitro*.

Préparation des réactifs : Le système Dimension® effectue automatiquement l'hydratation, la dilution et le mélange.

Conserver entre : 2 et 8 °C

Péremption : Voir la date de péremption indiquée sur l'emballage de chaque cartouche de réactifs non ouverte. Les puits fermés sont stables sur l'instrument pendant 30 jours.

Stabilité des puits ouverts : 5 jours pour les puits 3 à 8

Prélèvement et manipulation des échantillons : Types d'échantillon recommandés : sérum et plasma (héparine-sodium ou héparine-lithium).

Il n'est pas possible d'utiliser d'échantillons et de contrôles stabilisés à l'aide d'azide.

Le sérum et le plasma doivent être prélevés au moyen des procédures recommandées de prélèvement d'échantillons sanguins pour diagnostic par ponction veineuse.⁹

Les échantillons peuvent être conservés au réfrigérateur entre 2 et 8 °C jusqu'à 8 heures. Si le test a lieu après plus de 8 heures, les échantillons doivent être congelés au moins à -20 °C. Protéger les échantillons de la lumière. **Ne pas utiliser d'échantillons hémolysés.**¹⁰ Mélanger avec soin après la décongélation. Ne pas congeler et décongeler l'échantillon plusieurs fois.¹¹

Suivre les instructions d'utilisation et de traitement fournies avec le dispositif de collecte des échantillons.¹² Une coagulation complète doit avoir lieu avant la centrifugation. Le sérum ou le plasma doit être physiquement séparé des cellules aussitôt que possible, au maximum deux heures après le prélèvement. Les échantillons doivent être dépourvus de particules.¹¹

Les informations de stockage des échantillons sont destinées à servir de référence aux utilisateurs ; ceux-ci peuvent toutefois valider leurs propres procédures de conservation des échantillons de patients.

Procédure

Matériel fourni

Cartouche de réactifs FOLA Flex®, réf. : RF644

Matériel requis mais non fourni

Calibrateur d'anémie LOCI, réf. : RC640
Réacteurs HM, réf. : RXV1A
Nettoyant pour sonde réactif, réf. : RD702
Nettoyant pour sonde échantillon, réf. : RD703
Matériel de contrôle qualité

Étapes du dosage

L'échantillonnage, la distribution des réactifs, le mélange et le traitement sont automatiquement réalisés par le système Dimension® EXL™. Pour les détails du traitement, voir le guide de l'opérateur de Dimension® EXL™.

	Conditions du test
Volume d'échantillon (distribué dans le récipient)	10 µl
Volume de réactif DTE	10 µl
Volume de réactif extracteur	10 µl
Volume de réactif FBP/Bio-Mab	30 µl
Volume du réactif chemibead	20 µl
Volume de réactif sensibead	30 µl
Température	37 °C
Temps de réaction	21 minutes
Longueur d'onde	Illumination 680 nm, émission 612 nm
Type de mesure	Chimioluminescence
	Étalonnage
Domaine de mesure	0.5 – 20.0 ng/ml [1.1 – 45.3 nmol/l] ^d
Matériel d'étalonnage	Calibrateur d'anémie LOCI, réf. : RC640
Schéma d'étalonnage	5 niveaux, n = 3
Unités	ng/ml [nmol/l] (ng/ml x 2.266) = [nmol/l]
Niveaux d'étalonnage types	Niveau 1 : 0 ng/ml [0 nmol/l] Niveau 2 : 2.5 ng/ml [5.7 nmol/l] Niveau 3 : 5.0 ng/ml [11.3 nmol/l] Niveau 4 : 10.0 ng/ml [22.7 nmol/l] Niveau 5 : 21.0 ng/ml [47.6 nmol/l]
Fréquence d'étalonnage	Tous les 21 jours pour chaque lot
Un nouvel étalonnage est requis	- Pour chaque nouveau lot de cartouches de réactifs Flex® - Après une maintenance ou une réparation majeure, en fonction des résultats du contrôle qualité - Comme indiqué dans les procédures de contrôle de qualité du laboratoire - Selon les réglementations nationales en vigueur
d. Les unités SI [Système International d'Unités] sont indiquées entre crochets.	

Contrôle de qualité

Se conformer aux réglementations ou aux exigences d'accréditation gouvernementales concernant la fréquence du contrôle de qualité. Analyser, au moins une fois par jour d'utilisation, deux niveaux du matériel de contrôle qualité, aux concentrations connues de folate. Suivre les procédures de contrôle de qualité internes du laboratoire si les résultats obtenus ne sont pas compris dans les limites acceptables.

Résultats : L'instrument calcule automatiquement la concentration de folate en ng/ml [nmol/l] suivant le protocole de calcul expliqué dans le guide de l'opérateur du système Dimension® EXL™.

Les résultats de ce test doivent toujours être interprétés en rapport avec les antécédents médicaux du patient, les signes cliniques et autres constatations.

Domaine de mesure analytique (AMR) : 0.5 – 20.0 ng/ml [1.1 – 45.3 nmol/l]

Il s'agit du domaine des valeurs d'analyte pouvant être mesurées directement dans l'échantillon sans dilution ni traitement préalable qui ne fasse pas partie de la méthode d'analyse usuelle. Ce domaine est équivalent au domaine de dosage.

- Les échantillons dont les résultats sont supérieurs à 20.0 ng/ml [45.3 nmol/l] peuvent être signalés comme supérieurs à 20.0 ng/ml [45.3 nmol/l] ou répétés à la dilution.
Dilution manuelle : Diluer dans de l'eau de qualité réactif pour obtenir des résultats compris dans le domaine communicable. Saisir le facteur de dilution sur l'instrument. Redoser. Le résultat lu tient compte de la dilution.
Dilution automatique (DA) : Le volume d'échantillon pour une autodilution est de 2 µl (facteur de dilution = 5) pour le sérum et le plasma. Voir le guide de l'opérateur du système Dimension® EXL™.
- Les échantillons dont les résultats sont inférieurs à 0.5 ng/ml [1.1 nmol/l] doivent apparaître comme « inférieurs à 0.5 ng/ml [1.1 nmol/l] ».

Limites de la procédure

Les échantillons de patients peuvent contenir des anticorps hétérophiles susceptibles de réagir dans les immunodosages et de produire des résultats faussement élevés ou bas. Ce dosage a été conçu pour limiter l'interférence des anticorps hétérophiles. Toutefois, il est impossible de garantir l'élimination complète de ces interférences dans tous les échantillons de patients. Un résultat de test qui n'est pas cohérent avec le tableau clinique et les antécédents du patient doit être interprété avec prudence.^{13,14}

Le système de rapport de l'instrument renvoie des indicateurs et des commentaires qui fournissent à l'opérateur des informations concernant les erreurs de traitement de l'instrument, les informations d'état de l'instrument et les erreurs potentielles dans les résultats relatifs au folate. Pour connaître la signification de ces indicateurs et commentaires, voir le guide de l'opérateur du système Dimension® EXL™. Tout rapport renvoyant des indicateurs et/ou des commentaires doit être traité en fonction du manuel des procédures du laboratoire et ne doit pas être reporté.

- La mesure du folate dans le sérum ne doit pas se faire sur des échantillons hémolysés.**
- Le Méthotrexate et la Leucovirine (acide folinique) interfèrent avec la mesure du folate. Ces agents chimiothérapeutiques interagissent avec les protéines de liaison du folate lors de la mesure du folate. Par conséquent, les patients qui reçoivent ces agents ne peuvent pas être soumis au test de folate selon cette méthode.

Substances interférentes

La méthode FOLA a été évaluée pour définir les interférences conformément à la Directive EP7-A2 du CLSI/NCCLS.¹⁵ Le biais représente la différence dans les résultats entre l'échantillon de contrôle (sans la substance interférente) et l'échantillon de test (contenant la substance interférente) exprimée en pourcentage. Un biais supérieur à 10 % est considéré comme une interférence.

- La cimétidine à 2.0 mg/dl [79.2 µmol/l] augmente les résultats relatifs au folate de 14 % à 5.2 ng/ml [11.8 nmol/l] et diminue les résultats relatifs au folate de 14 % à 16.8 ng/ml [38.1 nmol/l].

Concentration d'analyte	Niveau de test de biotine (ng/ml)			
	100	250	500	1200
	% Biais			
5.2 ng/ml	2.8	5.9	35.1	Supérieur à l'AMR
16.8 ng/ml	-1.4	3.6	24.8	Supérieur à l'AMR
* Les échantillons qui contiennent de la biotine à une concentration de 250 ng/ml démontrent une variation des résultats inférieure ou égale à 10 %. Les concentrations de biotine supérieures peuvent provoquer des résultats faussement élevés sur les échantillons de patients.				
* La consommation de biotine alimentaire quotidienne recommandée chez l'adulte est de 30 µg/jour. Les suppléments alimentaires en vente libre conseillés pour améliorer la santé des cheveux, de la peau et des ongles peuvent contenir 5 à 100 mg de biotine, et il est recommandé de prendre plusieurs comprimés par jour. Des études pharmacocinétiques réalisées sur des adultes en bonne santé ont démontré que, chez les sujets qui ingèrent des doses de 5 mg, 10 mg et 20 mg de biotine, les concentrations de biotine sérique peuvent atteindre 73 ng/ml, 141 ng/ml et 355 ng/ml, respectivement. ¹⁶ Chez les sujets qui prennent jusqu'à 300 mg de biotine par jour, les niveaux de biotine plasmatique peuvent atteindre 1160 ng/ml. ¹⁷				

Valeurs attendues : 8.6 – 58.9 ng/ml [19.5 – 133.5 nmol/l]

L'intervalle de référence représente les 95 % centraux des résultats déterminés de façon non paramétrique sur une population de 120 adultes apparemment en bonne santé (60 hommes et 60 femmes, de 24 à 67 ans) conformément à la Directive C28-A2 du document CLSI/NCCLS.¹⁸ Tous les échantillons analysés provenaient d'adultes américains, une population qui fait généralement l'objet d'une supplémentation en acide folique.

Les concentrations en acide folique étant fortement influencées par le régime alimentaire et les suppléments alimentaires, les intervalles de référence basés sur la population peuvent présenter des différences démographiques marquées. Aux États-Unis par exemple, la fortification des produits céréaliers enrichis, exigée par la FDA (Food and Drug Administration) depuis le milieu des années 1990, a conduit à la multiplication par deux, selon les estimations, de la concentration moyenne en folate plasmatique chez les sujets non soumis à la prise de suppléments vitaminiques, ainsi qu'à la diminution de la prévalence des basses concentrations en folate, c'est-à-dire inférieures à 3 ng/ml (7 nmol/l).¹⁹

Chaque laboratoire doit définir ses propres valeurs référence pour la méthode FOLA, telle qu'elle sera exécutée sur le système Dimension® EXL™.

Répétabilité observée maximale

Les écarts types observés maximum attendus en termes de répétabilité (précision intra série) avec n = 5 réplicats aux concentrations d'analytes suivantes sont :

Concentration de FOLA	ET maximum acceptable
2.5 ng/ml [5.7 nmol/l]	0.5 ng/ml [1.0 nmol/l]
10.0 ng/ml [22.7 nmol/l]	1.2 ng/ml [2.8 nmol/l]

Un dysfonctionnement du système peut survenir si l'écart type maximum acceptable est dépassé.

Caractéristiques de performances spécifiques

Les données suivantes représentent la performance type du système de chimie intégré Dimension® EXL™.

Précision ^{20,e}			
Matériel	Moyenne	Écart type (CV %)	
	ng/ml [nmol/l]	Répétabilité	Intra-laboratoire
Contrôle d'immunodosage Bio-Rad Liquechek™			
Niveau 1	2.1 [4.8]	0.09 [0.20] (4.3)	0.16 [0.36] (7.6)
Niveau 2	6.6 [15.0]	0.27 [0.61] (4.1)	0.36 [0.82] (5.5)
Niveau 3	9.6 [21.8]	0.30 [0.67] (3.1)	0.49 [1.11] (5.1)
Pool de sérum 1	2.3 [5.2]	0.11 [0.25] (4.8)	0.15 [0.34] (6.5)
Pool de sérum 2	16.7 [37.8]	0.36 [0.82] (2.2)	0.66 [1.50] (4.0)

e. La directive EP5-A2 du document CLSI/NCCLS a été utilisée. Chaque jour de test, deux séries distinctes, avec deux échantillons de test, pour chaque matériel de test, ont été analysées pendant 20 jours.
Liquechek™ est une marque commerciale de Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, États-Unis.

Comparaison de méthode ²¹ Statistiques de régression'				
Méthode comparative	Pente	Ordonnée à l'origine ng/ml [nmol/l]	Coefficient de corrélation	N
Dimension Vista® FOL	1.01	0.05 [0.11]	0.99	138 ^a

f. La directive EP9-A2 du document CLSI/NCCLS a été utilisée. L'ajustement de la ligne de régression linéaire a été réalisé au moyen de l'analyse standard des moindres carrés.

g. La plage des valeurs de folate dans l'étude de la comparaison de méthode était comprise entre 0.6 et 19.2 ng/ml [1.4 et 43.5 nmol/l].

Spécificité

Interférence HIL (hémolyse, ictère, lipémie)

La méthode FOLA a été évaluée pour définir les interférences conformément à la directive EP7-A2 du document CLSI/NCCLS.¹⁵ Le biais représente la différence dans les résultats entre l'échantillon de contrôle (sans la substance interférente) et l'échantillon de test (contenant la substance interférente) exprimée en pourcentage. Un biais supérieur à 10 % est considéré comme une interférence.

Substance testée	Concentration de la substance	Folate ng/ml [nmol/l]	Biais* %
Hémoglobine (hémolysat)	Hémoglobine (monomère)	Voir limites	
Bilirubine (indirecte)	20 mg/dl [342 µmol/l]	5.2 [11.8] 16.8 [38.1]	< 10 < 10
Bilirubine (directe)	20 mg/dl [342 µmol/l]	5.2 [11.8] 16.8 [38.1]	< 10 < 10
Lipémie (Intralipid®)	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]	5.2 [11.8] 16.8 [38.1]	< 10 < 10

Intralipid® est une marque déposée de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Allemagne.

* Les résultats de l'analyte ne doivent pas être corrigés en fonction du biais.

Substances non interférentes

Les substances suivantes n'interfèrent pas avec la méthode FOLA lorsqu'elles sont présentes dans le sérum aux concentrations indiquées. Les imprécisions (biais) dues à ces substances sont inférieures à 10 % à une concentration de folate de 5.2 ng/ml [11.8 nmol/l] et 16.8 ng/ml [38.1 nmol/l].

Substance	Concentration du test	Unités SI
Acétaminophène	20 mg/dl	1324 µmol/l
Amikacine	8.0 mg/dl	137 µmol/l
Ampicilline	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Acide ascorbique	6 mg/dl	342 µmol/l
Caféine	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazépine	3 mg/dl	127 µmol/l
Chloramphénicol	5.0 mg/dl	155 µmol/l
Chlordiazépoxide	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Chlorpromazine	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Cholestérol	503 mg/dl	13 mmol/l
Créatinine	30 mg/dl	2.65 mmol/l
Dextran 40	6000 mg/dl	1500 µmol/l
Diazépam	0.5 mg/dl	18 µmol/l
Digoxine	6.1 ng/ml	7.8 nmol/l
Érythromycine	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Éthanol	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Éthosuximide	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosémide	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicine	1 mg/dl	21 µmol/l
Héparine	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofène	50 mg/dl	2425 µmol/l
Immunoglobuline G	5 g/dl	50 g/l
Lidocaïne	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Lithium	2.2 mg/dl	3.2 mmol/l
Nicotine	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Pénicilline G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbital	8 mg/dl	354 µmol/l
Phénobarbital	10 mg/dl	431 µmol/l
Phénytoïne	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidone	4 mg/dl	183 µmol/l
Propoxyphène	0.16 mg/dl	4.91 µmol/l
Protéine : Albumine	6 g/dl	60 g/l
Protéine : Total	12 g/dl	120 g/l
Acide salicylique	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Théophylline	4 mg/dl	222 µmol/l
Triglycérides	3000 mg/dl	33.9 mmol/l
Urée	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Acide urique	20 mg/dl	1.2 mmol/l
Acide valproïque	50 mg/dl	3467 µmol/l
Vancomycine	10 mg/dl	69 µmol/l

Récupération

Des échantillons de sérum et de plasma contenant des taux de folate couvrant le domaine de mesure analytique ont été testés individuellement et dans un mélange 1:1. Les valeurs observées ont alors été comparées aux valeurs attendues pour chaque mélange.

Type d'échantillon	FOLA		Mélange 1:1		FOLA % de récupération
	ng/ml [nmol/l]	ng/ml [nmol/l]	Attendu ng/ml [nmol/l]	Obtenu ng/ml [nmol/l]	
Sérum	3.0 [6.8]	16.4 [37.2]	9.7 [22.0]	10.1 [22.9]	104 %
Sérum	2.2 [5.0]	12.5 [28.3]	7.4 [16.8]	6.8 [15.4]	92 %
Sérum	4.7 [10.7]	14.6 [33.1]	9.7 [22.0]	9.6 [21.8]	99 %
Sérum	3.2 [7.3]	10.4 [23.6]	6.8 [15.4]	6.7 [15.2]	99 %
Plasma	3.2 [7.3]	15.2 [34.4]	9.2 [20.8]	9.1 [20.6]	99 %
Plasma	2.9 [6.6]	13.4 [30.4]	8.2 [18.5]	7.9 [17.9]	97 %
Plasma	6.8 [15.4]	16.8 [38.1]	11.8 [26.7]	12.0 [27.2]	102 %
				% de récupération moyenne	99 %

Limite de détection : 0.5 ng/ml [1.1 nmol/l]^h

La limite de détection (LDD), pour le FOLA, est de 0.5 ng/ml [1.1 nmol/l], déterminée conformément la directive EP17-A²² et avec une proportion de faux positifs (α) inférieure à 5 % et de faux négatifs (β) inférieure à 5 % ; sur la base de 120 déterminations, avec 5 échantillons blancs et 5 échantillons bas.

La limite de blanc (LDB) est de 0.2 ng/ml [0.5 nmol/l].

h. La LDD est la plus faible concentration d'analyte pouvant être détectée de façon fiable. La LDB est la concentration la plus élevée susceptible d'être observée dans un échantillon blanc.

Explication des symboles : Voir le tableau ci-contre.

Bibliographie : Voir le tableau ci-contre.

Dimension® EXL™, Dimension Vista®, LOCI® et Flex® sont des marques commerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics

Tous droits réservés.

Dimension® EXL™ integrated chemistry system

LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

FOLA

Vedere le sezioni ombreggiate: informazioni aggiornate dalla versione 2019-04.

Data di edizione 2020-08

Folato LOCI

Uso previsto: Il metodo FOLA è un test diagnostico *in vitro* per la misurazione quantitativa del folato in siero e plasma umani sul sistema di chimica integrato Dimension® EXL™ con modulo LOCI®.

Le misurazioni del folato possono essere utilizzate nella diagnosi e nel trattamento della carenza di folato.

Riassunto: I termini folato e acido folico vengono spesso utilizzati in modo intercambiabile in riferimento a una vitamina idrosolubile del complesso B (B9) che si trova nei vegetali a foglia verde scuro, nella frutta, nei derivati del latte e nei cereali. La funzione principale dei coenzimi del folato nell'organismo è il trasferimento di unità monocarboniose in una varietà di reazioni critiche nella sintesi di DNA, RNA e aminoacidi. Nel metabolismo dell'acido nucleico, l'acido folico è coinvolto nella sintesi del DNA dai suoi precursori e nella sintesi della metionina, che è richiesta per la sintesi della S-adenosilmetionina (SAM), un donatore di metile in molte reazioni di metilazione biologica in DNA e RNA. L'acido folico è coinvolto anche nel metabolismo degli aminoacidi. La sintesi della metionina dalla omocisteina richiede enzimi che dipendono sia dal folato sia dalla vitamina B12. La carenza di folato può portare alla diminuzione della sintesi di metionina e al conseguente accumulo di omocisteina.^{1, 2} Studi clinici indicano che l'aumento da lieve a moderato dell'omocisteina si associa a patologie vascolari aterosclerotiche quali coronaropatie e ictus.^{3, 4, 5}

L'anemia macrocitica è la principale manifestazione clinica della carenza di folato. Questa è caratterizzata dalla anomala maturazione dei precursori degli eritrociti nel midollo osseo, dalla presenza di megaloblasti e da una ridotta sopravvivenza degli eritrociti. Sia la carenza di folato sia quella della vitamina B12 possono provocare anemia macrocitica. La supplementazione di folato può mascherare la carenza di B12 in quanto l'anemia associata risponde al solo folato. Una diagnosi errata può ritardare il trattamento della carenza, consentendo la progressione di anomalie neurologiche anche irreversibili. Un trattamento appropriato dipende dalla diagnosi differenziale della carenza.^{1, 2}

Le principali cause di carenza di folato sono rappresentate da: assenza di microrganismi intestinali, scarso assorbimento intestinale (resezione chirurgica, morbo celiaco), aumentato fabbisogno (gravidanza, epatopatie, tumori maligni), insufficiente assorbimento alimentare (alcolismo), farmaci anti-folato (methotrexate) e anticonvulsivanti (carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, acido valproico). Nonostante la misurazione del folato sierico fornisca un indice precoce dello stato del folato, il folato eritrocitario riflette più da vicino le scorte tissutali e viene considerato come l'indicatore più affidabile dello stato del folato.^{1, 6}

Principi del metodo: Il metodo Folato è un immunodosaggio competitivo chemiluminescente omogeneo basato su tecnologia LOCI®. I reagenti LOCI® comprendono due reagenti sintetici in microsfere e una proteina legante il folato (FBP) marcata. Il primo reagente in microsfere (Chemibead) è rivestito con un derivato dell'acido folico e contiene un colorante chemiluminescente. Il secondo reagente in microsfere (Sensibead) è rivestito con streptavidina e contiene un colorante fotosensibile. Prima dell'inizio della parte immunologica della reazione, il campione del paziente viene pretrattato con idrossido di sodio (NaOH) e ditioeritritolo (DTE) per rilasciare il folato sierico dalla proteina endogena legante il folato (FBP) e per mantenere il 5-metiltetraidrofolato nella sua forma ridotta. Dopo il pre-trattamento del campione, alla provetta di reazione vengono aggiunti in sequenza i Chemibead e il reagente legante il folato marcato. Il folato presente nel campione del paziente compete con il folato-Chemibead per una limitata quantità di FBP marcata. Vengono quindi aggiunti i Sensibead, i quali si legano alla porzione biotinilata della FBP marcata formando immunocomplessi di microsfere accoppiate. L'illuminazione del complesso mediante luce a 680 nm genera ossigeno singoletto dai Sensibead che si diffonde ai Chemibead attivando una reazione chemiluminescente. Il segnale risultante viene misurato a 612 nm e rappresenta una funzione inversa della concentrazione di folato nel campione.^{7, 8}

Reagenti				
Pozzetti ^a	Forma	Componente	Concentrazione ^b	Origine
1 – 2	Vuoto			
3	Liquida	Chemibead folato	400 µg/ml	
4	Liquida	Sensibead streptavidina	500 µg/ml	<i>E. coli</i> ricombinante
5	Compressa ^c	Ditioeritritolo (DTE)	39 mg/ml	
6	Compressa ^c	Ditioeritritolo (DTE)	39 mg/ml	
7	Liquida	Idrossido di sodio (NaOH)	0.5 N	
8	Liquida	Proteina legante il folato (FBP)	0.225 µg/ml	Bovina
		Anticorpo biotinilato	1.8 µg/ml	Murina, monoclonale

a. I pozzetti sono numerati in sequenza a partire dall'estremità larga della cartuccia.
b. Valore nominale per pozzetto in una cartuccia.
c. Compresse contenenti ecipitanti, tamponi e stabilizzanti.

Rischio e sicurezza:



290, H314, H317
P280, P301 + P310 + P331,
P303 + P361 + P533 + P310, P305 + P310, P501

Avvertenza!
Può essere corrosivo per i metalli. Provoca gravi ustioni cutanee e gravi lesioni oculari. Può provocare una reazione allergica cutanea.

Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. IN CASO DI INGESTIONE: contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico. NON provocare il vomito. IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE (o con i capelli): togliersi di dosso immediatamente tutti gli indumenti contaminati. Sciacquare la pelle/fare una doccia. Contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico. IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: Contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone; Idrossido di sodio

Le schede di sicurezza sono disponibili sul sito [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Precauzioni: I recipienti di reazione HM usati contengono liquidi di derivazione umana; maneggiare con cura per evitare il contatto con la pelle o l'ingestione. I recipienti di reazione sono esclusivamente monouso.

Per uso diagnostico *in vitro*.

Preparazione del reagente: Il sistema Dimension® effettua automaticamente l'idratazione, la diluizione e la miscelazione.

Conservare a: 2 – 8 °C

Scadenza: Per la data di scadenza delle singole cartucce reagenti chiuse, fare riferimento alla confezione. I pozzetti sigillati sullo strumento sono stabili per 30 giorni.

Stabilità pozzetto aperto: 5 giorni per i pozzetti da 3 a 8

Raccolta e manipolazione dei campioni: Tipi di campioni consigliati: siero e plasma (lito o sodio eparina).

Non è possibile utilizzare campioni e controlli stabilizzati con azide.

Prelevare siero e plasma utilizzando le procedure raccomandate per il prelievo di campioni di sangue per diagnostica mediante venipuntura.⁹

È possibile refrigerare i campioni a 2 – 8 °C fino a 8 ore. Qualora il test venisse ritardato di oltre 8 ore, i campioni devono essere congelati almeno a -20 °C. Proteggere i campioni dalla luce. **Evitare l'uso di campioni emolizzati.**¹⁰ Mescolare con cura dopo lo scongelamento. Evitare congelamenti e scongelamenti ripetuti.¹¹

Per l'uso del dispositivo di raccolta dei campioni e l'analisi, seguire le istruzioni fornite col dispositivo.¹² La formazione completa del coagulo deve avvenire prima della centrifugazione. Siero o plasma devono essere separati fisicamente dalle cellule nel più breve tempo possibile, con un limite massimo di 2 ore dal prelievo. I campioni devono essere privi di materiale corpuscolato.¹¹

Lo scopo delle informazioni sulla conservazione dei campioni è di fornire una guida agli utenti; tuttavia gli utenti possono applicare le proprie procedure personali per la conservazione dei campioni dei pazienti.

Procedura

	Materiale fornito
Cartuccia reagente FOLA Flex®, Num. cat. RF644	
	Materiale necessario ma non fornito
Calibratore per anemia LOCI, Num. cat. RC640	
Recipienti di reazione HM, Num. cat. RXV1A	
Soluzione di pulizia per la sonda reagenti, Num. cat. RD702	
Soluzione di pulizia per la sonda campioni, Num. cat. RD703	
Materiali di controllo qualità	
	Fasi del test

Il sistema Dimension® EXL™ effettua automaticamente il campionamento, l'erogazione del reagente, la miscelazione e il processo di analisi. Per ulteriori informazioni, fare riferimento alla Guida per l'operatore del sistema Dimension® EXL™.

Condizioni del test	
Volume di campione (erogato nella provetta)	10 µl
Volume di reagente DTE	10 µl
Volume di reagente estraente	10 µl
Volume di reagente FBP/Bio-Mab	30 µl
Volume di reagente Chernibead	20 µl
Volume di reagente Sensibead	30 µl
Temperatura	37 °C
Tempo di reazione	21 minuti
Lunghezza d'onda	Illuminazione 680 nm, emissione 612 nm
Tipo di misurazione	Chemiluminescenza
Calibrazione	
Intervallo di misura	0.5 – 20.0 ng/ml [1.1 – 45.3 nmol/l] ^d
Materiale di calibrazione	Calibratore per anemia LOCI, Num. cat. RC640
Schema di calibrazione	5 livelli, n = 3
Unità	ng/ml [nmol/l] (ng/ml x 2.266) = [nmol/l]
Livelli di calibrazione tipici	Livello 1: 0 ng/ml [0 nmol/l]
	Livello 2: 2.5 ng/ml [5.7 nmol/l]
	Livello 3: 5.0 ng/ml [11.3 nmol/l]
	Livello 4: 10.0 ng/ml [22.7 nmol/l]
	Livello 5: 21.0 ng/ml [47.6 nmol/l]
Frequenza di calibrazione	Ogni 21 giorni per ciascun lotto
Occorre effettuare una nuova calibrazione	- Per ogni nuovo lotto di cartucce reagenti Flex® - In seguito a manutenzione o riparazione importante, se indicato dai risultati del controllo qualità - Se indicato nelle procedure del controllo qualità del laboratorio - Quando richiesto in base alle normative in vigore

d. Le unità SI (Système International d’Unités) sono tra parentesi.

Controllo qualità
Per la frequenza dei controlli qualità seguire le normative in vigore o i requisiti di accreditamento. Almeno una volta per ogni giorno di utilizzo, analizzare due livelli di un materiale di Controllo Qualità (CQ) a concentrazioni note di folato. Seguire le procedure di controllo qualità interne del laboratorio se i risultati ottenuti non rientrano nei limiti accettabili. Risultati: Lo strumento calcola automaticamente la concentrazione di folato in ng/ml [nmol/l], utilizzando lo schema di calcolo descritto nella Guida per l’operatore di Dimension® EXL™. I risultati di questo test devono essere sempre interpretati alla luce della anamnesi del paziente, della presentazione clinica e valutando contestualmente l’esito di altri accertamenti. Intervallo di misura analitica (AMR): 0.5 – 20.0 ng/ml [1.1 – 45.3 nmol/l] È l’intervallo dei valori di analita che è possibile misurare direttamente dal campione senza alcuna diluizione o pretrattamento che non sia parte integrante del processo di analisi abituale ed è equivalente all’intervallo di misura. - I campioni con risultati superiori a 20.0 ng/ml [45.3 nmol/l] possono essere refertati come > 20.0 ng/ml [45.3 nmol/l] o diluiti e rianalizzati. <i>Diluizione manuale:</i> Diluire con acqua di grado reagente per ottenere risultati compresi nell’intervallo accettabile. Immettere nello strumento il fattore di diluizione. Ripetere l’analisi. La lettura che ne risulta è quella corretta per la diluizione. <i>Autodiluizione (AD):</i> Il volume del campione di autodiluizione è di 2 µl (fattore di diluizione = 5) per siero/plasma. Fare riferimento alla Guida per l’operatore di Dimension® EXL™. - I campioni con risultati inferiori a 0.5 ng/ml [1.1 nmol/l] devono essere refertati come “inferiore a 0.5 ng/ml [1.1 nmol/l]”.

Limiti della procedura

È possibile che i campioni prelevati dai pazienti contengano anticorpi eterofili in grado di reagire negli immunodosaggi producendo risultati errati per eccesso o per difetto. Questo test è stato configurato per ridurre al minimo l’interferenza da anticorpi eterofili. Ciononostante, la completa eliminazione di questa interferenza da tutti i campioni dei pazienti non può essere garantita. Il risultato di un test in contrasto con il quadro clinico e l’anamnesi del paziente deve essere interpretato con cautela.^{13,14}

Il sistema di refertazione dello strumento prevede avvisi e commenti per fornire all’utente le informazioni sugli eventuali errori di analisi dello strumento, le informazioni sullo stato dello strumento e i potenziali errori nei risultati del folato. Per il significato di avvisi e commenti nei referti fare riferimento alla Guida per l’operatore di Dimension® EXL™. I referti contenenti avvisi e/o commenti devono essere trattati secondo il manuale di procedura del proprio laboratorio e non vanno refertati.

- Le misurazioni del folato sierico non devono essere eseguite su campioni emolizzati.**
- Il Methotrexate e il Leucovorin (acido folinico) interferiscono con la misurazione del folato. Questi farmaci chemioterapici cross-reagiscono con le proteine leganti il folato nel test del folato. Pertanto, il test del folato utilizzando questo metodo non deve essere eseguito sui pazienti che ricevono tali farmaci.

Sostanze interferenti				
Le interferenze sul metodo FOLA sono state valutate in base alle linee guida del CLSI/NCCLS EP7-A2.¹⁵ Il bias è la differenza tra i risultati del campione di controllo (non contenente sostanze interferenti) e quelli del campione di test (contenente sostanze interferenti), espressa in percentuale. Un bias superiore al 10% è considerato un’interferenza. La cimetidina a 2.0 mg/dl [79.2 µmol/l] aumenta i risultati del folato del 14% a 5.2 ng/ml [11.8 nmol/l] e riduce i risultati del folato del 14% a 16.8 ng/ml [38.1 nmol/l].				
Concentrazione di analita	Livello di test biotina (ng/ml)			
	100	250	500	1200
	Bias %			
5.2 ng/ml	2.8	5.9	35.1	Superiore all’AMR
16.8 ng/ml	-1.4	3.6	24.8	Superiore all’AMR

- I campioni che contengono biotina a una concentrazione di 250 ng/ml dimostrano una variazione nei risultati inferiore o pari al 10%. Concentrazioni di biotina superiori a questa potrebbero portare a risultati falsamente elevati nei campioni dei pazienti..
- L’assunzione giornaliera raccomandata di un adulto di biotina è 30 µg/die. Gli integratori alimentari da banco promossi per la salute dei capelli, della pelle e delle unghie possono contenere 5–100 mg di biotina, con raccomandazioni relative all’assunzione di più compresse al giorno. Studi di farmacocinetica su adulti sani hanno dimostrato che, nei soggetti che assumono 5 mg, 10 mg e 20 mg di biotina, le concentrazioni sieriche di biotina possono raggiungere rispettivamente fino a 73 ng/ml, 141 ng/ml e 355 ng/ml.¹⁶ I soggetti che assumono fino a 300 mg di biotina al giorno possono presentare livelli plasmatici di biotina fino a 1160 ng/ml.¹⁷

Valori attesi: 8.6 – 58.9 ng/ml [19.5 – 133.5 nmol/l]
L’intervallo di riferimento rappresenta il 95% centrale dei risultati determinati in maniera non parametrica su una popolazione di 120 adulti apparentemente sani (60 uomini e 60 donne di età compresa fra 24 e 67 anni) ed è stato calcolato in conformità alle linee guida del CLSI/NCCLS C28-A2.¹⁸ Tutti i campioni testati provenivano da adulti statunitensi, una popolazione la cui alimentazione è normalmente integrata con folato alimentare. Poiché i livelli di acido folico vengono fortemente influenzati dalla dieta e dagli integratori alimentari, gli intervalli di riferimento basati sulla popolazione possono evidenziare differenze demografiche rilevanti. Negli Stati Uniti, ad esempio, l’aggiunta di vitamine ai prodotti a base di cereali arricchiti, come previsto dalla Food and Drug Administration (FDA) a partire dalla metà degli anni ‘90, ha determinato un aumento stimato fino a livelli doppi della concentrazione media di folati nel plasma tra i soggetti che non fanno uso di integratori vitaminici e un decremento della prevalenza di livelli di folati bassi, ad es. livelli inferiori a 3 ng/ml (7 nmol/l).¹⁹ Ciascun laboratorio deve determinare i propri valori attesi per il metodo FOLA eseguito sul sistema Dimension® EXL™.

Ripetibilità massima osservata

Le massime deviazioni standard osservate attese per la ripetibilità (precisione intra-serie) con l'utilizzo di n = 5 ripetizioni alle seguenti concentrazioni di analita sono:

Concentrazione FOLA	SD massima accettabile
2.5 ng/ml [5.7 nmol/l]	0.5 ng/ml [1.0 nmol/l]
10.0 ng/ml [22.7 nmol/l]	1.2 ng/ml [2.8 nmol/l]

Il superamento della deviazione standard (SD) massima accettabile può essere dovuto a un malfunzionamento del sistema.

Caratteristiche specifiche di prestazione
I seguenti dati rappresentano le prestazioni tipiche del sistema di chimica integrato Dimension® EXL™.

Materiale	Precisione ^{20,8}		
	Media	Deviazione standard (%CV)	
	ng/ml [nmol/l]	Ripetibilità	Intra-laboratorio
Controllo per immunodosaggio Bio-Rad Liquechek™			
Livello 1	2.1 [4.8]	0.09 [0.20] (4.3)	0.16 [0.36] (7.6)
Livello 2	6.6 [15.0]	0.27 [0.61] (4.1)	0.36 [0.82] (5.5)
Livello 3	9.6 [21.8]	0.30 [0.67] (3.1)	0.49 [1.11] (5.1)
Pool di siero 1	2.3 [5.2]	0.11 [0.25] (4.8)	0.15 [0.34] (6.5)
Pool di siero 2	16.7 [37.8]	0.36 [0.82] (2.2)	0.66 [1.50] (4.0)

e. Sono state utilizzate le linee guida del CLSI/NCCLS EP5-A2. Durante ogni giorno di test, per 20 giorni sono state eseguite due analisi separate, con due campioni di test, per ogni materiale di test.

Liquichek™ è un marchio di Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, USA.

Comparazione dei metodi²¹
Statistiche di regressione^f

- f. Sono state utilizzate le linee guida del CLSI/NCCLS EP9-A2. Il metodo utilizzato per il calcolo della linea di regressione lineare è stato quello dei minimi quadrati ordinari.
- g. Il range dei valori di folato nello studio di comparazione dei metodi è stato 0.6 – 19.2 ng/ml [1.4 – 43.5 nmol/l].

Specificità			
Interferenza HIL (emolisi, ittero, lipemia)			
Le interferenze sul metodo FOLA sono state valutate in base alle linee guida del CLSI/NCCLS EP7-A2.¹⁵ Il bias è la differenza tra i risultati del campione di controllo (non contenente sostanze interferenti) e quelli del campione di test (contenente sostanze interferenti), espressa in percentuale. Un bias superiore al 10% è considerato un’interferenza.			
Sostanza analizzata	Concentrazione della sostanza	Folato ng/ml [nmol/l]	Bias* %
Emoglobina (emolisato)	Emoglobina (monomero)	Vedere Limiti	
Bilirubina (non coniugata)	20 mg/dl [342 µmol/l]	5.2 [11.8] 16.8 [38.1]	< 10 < 10
Bilirubina (coniugata)	20 mg/dl [342 µmol/l]	5.2 [11.8] 16.8 [38.1]	< 10 < 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dl [33.9 mmol/l]	5.2 [11.8] 16.8 [38.1]	< 10 < 10

Intralipid® è un marchio registrato di Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germania.

*** I risultati dell’analita non devono essere corretti in base a questo bias.**

Sostanze non interferenti

Le seguenti sostanze non interferiscono con il metodo FOLA se presenti nel siero alle concentrazioni indicate. Le imprecisioni sistematiche (bias) dovute a queste sostanze sono inferiori al 10% a concentrazioni di folato pari a 5.2 ng/ml [11.8 nmol/l] e 16.8 ng/ml [38.1 nmol/l].

Sostanza	Concentrazione del test	Unità SI
Acetaminofene	20 mg/dl	1324 µmol/l
Amikacina	8.0 mg/dl	137 µmol/l
Ampicillina	5.3 mg/dl	152 µmol/l
Acido ascorbico	6 mg/dl	342 µmol/l
Caffeina	6 mg/dl	308 µmol/l
Carbamazepina	3 mg/dl	127 µmol/l
Cloramfenicolo	5.0 mg/dl	155 µmol/l
Clordiazepossido	1 mg/dl	33.3 µmol/l
Clorpromazina	0.2 mg/dl	6.27 µmol/l
Colesterolo	503 mg/dl	13 mmol/l
Creatinina	30 mg/dl	2.65 mmol/l
Destrano 40	6000 mg/dl	1500 µmol/l
Diazepam	0.5 mg/dl	18 µmol/l
Digossina	6.1 ng/ml	7.8 nmol/l
Eritromicina	6 mg/dl	81.6 µmol/l
Etanolo	400 mg/dl	86.8 mmol/l
Etosuccimide	25 mg/dl	1770 µmol/l
Furosemide	6 mg/dl	181 µmol/l
Gentamicina	1 mg/dl	21 µmol/l
Eparina	3 U/ml	3000 U/l
Ibuprofene	50 mg/dl	2425 µmol/l
Immunoglobulina G	5 g/dl	50 g/l
Lidocaina	1.2 mg/dl	51.2 µmol/l
Litio	2.2 mg/dl	3.2 mmol/l
Nicotina	0.1 mg/dl	6.2 µmol/l
Penicillina G	25 U/ml	25000 U/l
Pentobarbitale	8 mg/dl	354 µmol/l
Fenobarbitale	10 mg/dl	431 µmol/l
Fenitoina	5 mg/dl	198 µmol/l
Primidone	4 mg/dl	183 µmol/l
Propossifene	0.16 mg/dl	4.91 µmol/l
Proteine: Albumina	6 g/dl	60 g/l
Proteine: Totale	12 g/dl	120 g/l
Acido salicilico	60 mg/dl	4.34 mmol/l
Teofillina	4 mg/dl	222 µmol/l
Trigliceridi	3000 mg/dl	33.9 mmol/l
Urea	500 mg/dl	83.3 mmol/l
Acido urico	20 mg/dl	1.2 mmol/l
Acido valproico	50 mg/dl	3467 µmol/l
Vancomicina	10 mg/dl	69 µmol/l

Recupero

I campioni di siero e plasma contenenti livelli di folato compresi nell'intervallo di misura analitica sono stati testati individualmente e come miscela 1:1. I risultati osservati sono stati quindi confrontati con i valori attesi per ciascuna miscela.

Tipo di campione	FOLA ng/ml [nmol/l]	FOLA ng/ml [nmol/l]	Miscela 1:1		FOLA % recupero
			Atteso ng/ml [nmol/l]	Ottenuto ng/ml [nmol/l]	
Siero	3.0 [6.8]	16.4 [37.2]	9.7 [22.0]	10.1 [22.9]	104%
Siero	2.2 [5.0]	12.5 [28.3]	7.4 [16.8]	6.8 [15.4]	92%
Siero	4.7 [10.7]	14.6 [33.1]	9.7 [22.0]	9.6 [21.8]	99%
Siero	3.2 [7.3]	10.4 [23.6]	6.8 [15.4]	6.7 [15.2]	99%
Plasma	3.2 [7.3]	15.2 [34.4]	9.2 [20.8]	9.1 [20.6]	99%
Plasma	2.9 [6.6]	13.4 [30.4]	8.2 [18.5]	7.9 [17.9]	97%
Plasma	6.8 [15.4]	16.8 [38.1]	11.8 [26.7]	12.0 [27.2]	102%
Recupero medio:					99%

Limite di rilevazione: 0.5 ng/ml [1.1 nmol/l]^h

Il limite di rilevazione (LoD) per il FOLA è di 0.5 ng/ml [1.1 nmol/l], conforme alle linee guida del CLSI EP17-A²² e con percentuali di falsi positivi (α) inferiori al 5% e di falsi negativi (β) inferiori al 5%, sulla base di 120 determinazioni, con 5 campioni di bianco e 5 campioni di livello basso.

Il limite del bianco (LoB) è di 0.2 ng/ml [0.5 nmol/l].

h. Il limite di rilevazione (LoD) è la concentrazione più bassa di analita che è possibile rilevare in modo affidabile. Il LoB è la concentrazione massima che è possibile osservare in un bianco campione.

Interpretazione simboli: Vedere la sezione aggiunta.

Bibliografia: Vedere la sezione aggiunta.

Dimension® EXL™, Dimension Vista®, LOCI® e Flex® sono marchi di Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics

Tutti i diritti riservati.



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA



Dimension® EXL™ integrated chemistry system LOCI® Module

Flex® reagent cartridge

FOLA

Consulte las secciones sombreadas: Información actualizada desde la versión de 2019-04.

Fecha de la edición 2020-08

LOCI Folato

Uso previsto: El método FOLA es una prueba de diagnóstico *in vitro* para la determinación cuantitativa del folato en suero y plasma humanos en el sistema integrado de química Dimension® EXL™ con el módulo LOCI®.

Las mediciones de folato se pueden usar para el diagnóstico y el tratamiento de la carencia de folato.

Resumen: Los términos folato y ácido fólico suelen usarse indistintamente para denominar a una vitamina del complejo B hidrosoluble (B9) que se encuentra en las verduras de hoja verde oscura, las frutas, los lácteos y los cereales. La función principal de las coenzimas de folato en el cuerpo es la transferencia de unidades monocarbonadas en varias reacciones fundamentales para la síntesis del ADN, el ARN y los aminoácidos. En el metabolismo del ácido nucleico, el ácido fólico está implicado en la síntesis del ADN a partir de sus precursores y en la síntesis de la metionina, que es necesaria para la síntesis de la S-adenosilmetionina (SAM), un donante de metilo en muchas reacciones de metilación biológica del ADN y el ARN. El ácido fólico también está implicado en el metabolismo del aminoácido. La síntesis de la metionina a partir de la homocisteína requiere enzimas dependientes del folato y la vitamina B12. Una carencia de folato puede provocar una reducción de la síntesis de la metionina y una acumulación de homocisteína.^{1,2} Los estudios clínicos indican que un aumento de suave a moderado de la homocisteína está asociado a una vasculopatía aterosclerótica, como la arteriopatía coronaria y el ictus.^{3,4,5}

La anemia macrocítica es la manifestación clínica más importante de la carencia de folato. Se caracteriza por una maduración anormal de los precursores de los glóbulos rojos en la médula ósea, la presencia de megaloblastos y la disminución de la longevidad de los glóbulos rojos. La carencia de folato y vitamina B12 puede provocar anemia macrocítica. Un suplemento de folato puede enmascarar una carencia de B12, ya que la anemia asociada responde únicamente al folato. Un diagnóstico incorrecto retrasa el tratamiento de la carencia, por lo que pueden desarrollarse alteraciones neurológicas irreversibles. Un tratamiento adecuado depende del diagnóstico diferencial de la carencia.^{1,2}

Las causas principales de la carencia de folato son la ausencia de microorganismos intestinales, una absorción intestinal deficiente (resección quirúrgica, celiacía), aumento de las necesidades (embarazo, hepatopatía y tumores malignos), aporte dietético insuficiente (alcoholismo), medicamentos antifolato (metotrexato) y anticonvulsivos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, ácido valproico). Aunque la medición del folato sérico proporciona un índice precoz del estado del folato, el folato de los glóbulos rojos refleja con mayor precisión las reservas existentes en los tejidos y se considera el indicador más fiable del estado del folato.^{1,6}

Principios del procedimiento: El método del folato es un inmunoensayo quimioluminiscente competitivo y homogéneo basado en la tecnología LOCI®. Los reactivos LOCI® incluyen dos reactivos sintéticos en forma de microesferas y proteínas fijadoras del folato (FBP) marcadas. El primer reactivo en forma de microesferas (Chemibeads) está recubierto con un derivado del ácido fólico y contiene un tinte quimioluminiscente. El segundo reactivo en forma de microesferas (Sensibeads) está recubierto con estreptavidina y contiene un tinte fotosensible. Antes de que se inicie la parte inmunológica de la reacción, la muestra del paciente se trata previamente con hidróxido de sodio (NaOH) y ditioeritritol (DTE) para liberar folato sérico de las proteínas fijadoras del folato (FBP) endógenas y mantener el 5-metiltetrahidrofolato en su forma reducida. Tras el tratamiento previo de la muestra, se añaden secuencialmente las Chemibeads y el reactivo fijador del folato marcado al vaso de reacción. El folato de la muestra del paciente compite con la Chemibead de folato por una cantidad limitada de FBP marcada. A continuación, se añaden Sensibeads y se unen a la parte biotinilada de la FBP marcada para formar inmunocomplejos de pares de microesferas. La iluminación del complejo con luz a 680 nm genera un oxígeno singlete de las Sensibeads que se difunde a las Chemibeads, desencadenando una reacción quimioluminiscente. La señal resultante se mide a 612 nm y es una función inversa de la concentración de folato en la muestra.^{7,8}

Reactivos				
Pocillos ^a	Forma	Ingrediente	Concentración ^b	Origen
1 – 2	Vacio			
3	Líquida	Chemibeads de folato	400 µg/mL	
4	Líquida	Sensibeads de estreptavidina	500 µg/mL	Recombinante <i>E. coli</i>
5	Comprimido ^c	Ditioeritritol (DTE)	39 mg/mL	
6	Comprimido ^c	Ditioeritritol (DTE)	39 mg/mL	
7	Líquida	Hidróxido de sodio (NaOH)	0.5 N	
8	Líquida	Proteína fijadora del folato (FBP)	0.225 µg/mL	bovino
		Anticuerpo biotinilado	1.8 µg/mL	Ratón, monoclonal

a. Los pocillos aparecen numerados consecutivamente desde el extremo ancho del cartucho.

b. Valor nominal por pocillo en un cartucho.

c. Los comprimidos contienen excipientes, tapones y estabilizantes.

Riesgos y seguridad:



H290, H314, H317
P280, P301 + P310 + P331,
P303 + P361 + P353 + P310, P305 + P310, P501

Avvertenza!

Può essere corrosivo per i metalli. Provoca gravi ustioni cutanee e gravi lesioni oculari. Può provocare una reazione allergica cutanea.



Indossare guanti/indumenti protettivi/Proteggere gli occhi/il viso. IN CASO DI INGESTIONE: contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico. NON provocare il vomito. IN CASO DI CONTATTO CON LA PELLE (o con i capelli): togliersi di dosso immediatamente tutti gli indumenti contaminati. Sciacquare la pelle/fare una doccia. Contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico. IN CASO DI CONTATTO CON GLI OCCHI: Contattare immediatamente un CENTRO ANTIVELENI o un medico. Smaltire il prodotto e il contenitore in conformità con tutte le disposizioni locali, regionali e nazionali.

Contiene: 5-chloro-2-methyl-3(2h)-isothiazolone mixture with 2-methyl-3(2h)-isothiazolone; Idrossido di sodio

Las fichas de datos de seguridad (MSDS/SDS) están disponibles en [siemens.com/healthcare](https://www.siemens.com/healthcare)

Precauciones: Los vasos de reacción HM usados contienen fluidos corporales de origen humano; manipular con el cuidado apropiado para evitar el contacto con la piel o la ingestión. Los vasos de reacción han sido diseñados para un único uso.

Para uso diagnóstico *in vitro*.

Preparación del reactivo: El sistema Dimension® realiza de manera automática la hidratación, la dilución y la mezcla.

Conservar a: 2 – 8 °C

Caducidad: Consulte en el envase la fecha de caducidad de los cartuchos de reactivos individuales sin abrir. En el instrumento, los pocillos sellados son estables durante 30 días.

Estabilidad de los pocillos abiertos: 5 días para los pocillos 3 – 8

Recogida de muestras y manipulación: Tipos de muestras recomendados: suero y plasma (heparina de sodio o litio).

No se pueden utilizar muestras y controles estabilizados con azida.

El suero y el plasma se pueden recoger utilizando los procedimientos recomendados para la obtención de muestras de sangre para diagnóstico mediante venopunción.⁹

Las muestras pueden almacenarse refrigeradas a una temperatura de 2 – 8 °C durante un máximo de 8 horas. Si las pruebas se retrasan más de 8 horas, las muestras deberán congelarse a una temperatura de -20 °C o inferior. Proteja las muestras de la luz. **Evite utilizar muestras hemolizadas.**¹⁰ Mézclelas muy bien tras la descongelación. Evite congelar y descongelar las muestras varias veces.¹¹

Siga las instrucciones de uso y procesamiento suministradas con el dispositivo de recogida de muestras.¹² Antes de la centrifugación, debe producirse la formación completa del coágulo. El suero o el plasma deben separarse físicamente de las células lo antes posible, con un límite máximo de dos horas desde el momento de la obtención de la muestra. Las muestras deben estar libres de partículas.¹¹

El objetivo de la información del almacenamiento de muestras es orientar a los usuarios; sin embargo, los usuarios pueden validar sus propios procedimientos para almacenar muestras de pacientes.

Procedimiento

Materiales suministrados

Cartucho de reactivos Flex® de FOLA, ref. RF644

Materiales necesarios pero no suministrados

Calibrador de anemia LOCI, ref. RC640
Vasos de reacción HM, ref. RXV1A
Limpiador de sonda de reactivos, ref. RD702
Limpiador de sonda de muestras, ref. RD703
Materiales de control de calidad

Proceso del análisis

El sistema Dimension® EXL™ realiza de forma automática el muestreo, la dispensación de reactivos, la mezcla y el procesamiento. Para más detalles sobre este proceso, consulte el Manual del usuario del sistema Dimension® EXL™.

Condiciones del análisis

Volumen de muestra (dispensado en el recipiente)	10 µL
Volumen de reactivo DTE	10 µL
Volumen de reactivo de extracción	10 µL
Volumen de reactivo de FBP/Bio-Mab	30 µL
Volumen de reactivo Chemibeads	20 µL
Volumen de reactivo Sensibead	30 µL
Temperatura	37 °C
Tiempo de reacción	21 minutos
Longitud de onda	Iluminación 680 nm, emisión 612 nm
Tipo de medición	Quimioluminiscencia

Calibración

Intervalo de ensayo	0.5 – 20.0 ng/mL [1.1 – 45.3 nmol/L] ^d
Material de calibración	Calibrador de anemia LOCI, ref. RC640
Esquema de calibración	5 niveles, n = 3
Unidades	ng/mL [nmol/L] (ng/mL x 2.266) = [nmol/L]
Niveles habituales de calibración	Nivel 1: 0 ng/mL [0 nmol/L] Nivel 2: 2.5 ng/mL [5.7 nmol/L] Nivel 3: 5.0 ng/mL [11.3 nmol/L] Nivel 4: 10.0 ng/mL [22.7 nmol/L] Nivel 5: 21.0 ng/mL [47.6 nmol/L]
Frecuencia de calibración	Cada 21 días para cualquier lote
Se requiere una nueva calibración	- Para cada lote nuevo de cartuchos de reactivos Flex® - Después de la realización de importantes tareas de mantenimiento o servicio, si los resultados de control de calidad así lo indican. - Tal como se indica en los procedimientos de control de calidad del laboratorio. - Cuando es obligatorio según las reglamentaciones gubernamentales.

d. Las unidades del Sistema Internacional de Unidades [unidades SI] se indican entre corchetes.

Control de calidad

Según las reglamentaciones gubernamentales o los requisitos de acreditación relativos a la frecuencia de control de calidad. Al menos una vez por día de uso, analice dos niveles de un material de control de calidad (CC) con concentraciones conocidas de folato. Según los procedimientos internos de CC de su laboratorio si los resultados obtenidos no se encuentran dentro de los límites aceptables.

Resultados: El instrumento calcula automáticamente la concentración de folato en ng/mL [nmol/L] utilizando el esquema de cálculo descrito en el Manual del usuario del sistema Dimension® EXL™.

Los resultados de esta prueba deberán interpretarse siempre de acuerdo con la historia clínica del paciente, la sintomatología clínica y otras observaciones.

Rango de medición analítico (AMR): 0.5 – 20.0 ng/mL [1.1 – 45.3 nmol/L]

Se trata del intervalo de valores de analito que puede medirse directamente de la muestra sin requerir dilución ni tratamiento previo que no sea parte del proceso analítico habitual, y es equivalente al intervalo del ensayo.

- Las muestras con resultados que superen los 20.0 ng/mL [45.3 nmol/L] pueden informarse como > 20.0 ng/mL [45.3 nmol/L] o repetirse con dilución.
Dilución manual: Diluya con agua de grado reactivo para obtener resultados dentro del rango informable. Introduzca el factor de dilución en el instrumento. Repita el análisis. La lectura resultante se corregirá en función de la dilución.
Autodilución (AD): El volumen de muestra para autodilución es de 2 µL (factor de dilución = 5) para suero/plasma. Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension® EXL™.
- Los resultados inferiores a 0.5 ng/mL [1.1 nmol/L] deben considerarse como “inferiores a 0.5 ng/mL [1.1 nmol/L]”.

Limitaciones del procedimiento

Las muestras de paciente pueden contener anticuerpos heterófilos que podrían reaccionar en los inmunoensayos y dar resultados falsamente elevados o reducidos. Este análisis se ha diseñado para reducir al mínimo la interferencia causada por anticuerpos heterófilos. No obstante, no se puede garantizar la eliminación total de estas interferencias en todas las muestras de los pacientes. Si un resultado de la prueba se contradice con el cuadro clínico y la historia del paciente, deberá interpretarse con precaución.^{13,14}

El sistema de informes del instrumento contiene avisos y comentarios que proporcionan al usuario información sobre los errores de procesamiento del instrumento, sobre el estado del instrumento y sobre errores potenciales en los resultados de folato. Consulte el Manual del usuario del sistema Dimension® EXL™ para conocer el significado de las alarmas y los comentarios de los informes. Cualquier informe que contenga alarmas y/o comentarios se debe tratar siguiendo el manual de procedimiento de su laboratorio y no se debe informar sobre él.

- Las mediciones de folato sérico no se deben realizar en muestras hemolizadas.**
- El metotrexato y la leucovorina (ácido folínico) interfieren con la medición del folato. Estos antineoplásicos tienen una reactividad cruzada con las proteínas fijadoras del folato en el ensayo de folato. Por tanto, no se debe analizar con este método a los pacientes que reciban estos medicamentos para la detección de folato.

Sustancias que causan interferencia

Se evaluó la presencia de sustancias interferentes en el método FOLA de acuerdo con la directriz EP7-A2 del CLSI/NCCLS.¹⁵ La deriva es la diferencia en los resultados entre la muestra de control (sin el interferente) y la muestra analizada (que contiene el interferente) expresada en porcentaje. Un valor de deriva superior al 10% se considera interferencia.

- La cimetidina a 2.0 mg/dL [79.2 µmol/L] aumenta los resultados de folato en un 14% a 5.2 ng/mL [11.8 nmol/L] y disminuye los resultados de folato en un 14% a 16.8 ng/mL [38.1 nmol/L].

Concentración de analitos	Nivel de análisis de biotina (ng/mL)			
	100	250	500	1200
	% Deriva			
5.2 ng/mL	2.8	5.9	35.1	Por encima de AMR
16.8 ng/mL	-1.4	3.6	24.8	Por encima de AMR

• Las muestras que contienen biotina en una concentración de 250 ng/mL han demostrado un cambio igual o inferior al 10% en los resultados. Las concentraciones de biotina superiores a esta pueden producir resultados falsamente elevados en las muestras de los pacientes.

• La ingesta alimenticia de biotina recomendada en adultos es de 30 µg/día. Los suplementos alimentarios sin receta que se anuncian para mejorar el estado del cabello, la piel y las uñas pueden contener 5–100 mg de biotina, y lo que se recomienda es tomar varias píldoras al día. En estudios farmacocinéticos en adultos sanos se ha observado que, en individuos que toman 5 mg, 10 mg y 20 mg de biotina, las concentraciones en suero de biotina pueden alcanzar hasta 73 ng/mL, 141 ng/mL y 355 ng/mL, respectivamente.¹⁶ Los individuos que toman hasta 300 mg de biotina al día pueden presentar unos niveles de biotina en plasma de hasta 1160 ng/mL.¹⁷

Valores esperados: 8.6 – 58.9 ng/mL [19.5 – 133.5 nmol/L]

El intervalo de referencia representa el 95% central de los resultados; se ha determinado de forma no paramétrica a partir de una población de 120 adultos aparentemente sanos (60 hombres y 60 mujeres, de edades comprendidas entre los 24 y los 67 años) y se ha realizado conforme a la directriz C28-A2 del CLSI/NCCLS.¹⁸ Las muestras analizadas provenían de adultos estadounidenses, una población cuya alimentación suele incluir complementos de folato.

Dado que los niveles de ácido fólico se ven fuertemente influenciados por la dieta y los complementos nutricionales, los intervalos de referencia basados en la población pueden mostrar marcadas diferencias demográficas. En Estados Unidos, por ejemplo, el enriquecimiento de los productos a base de grano, según exige la Food and Drug Administration (FDA) desde mediados de los noventa, ha producido una duplicación estimada de los niveles medios de folato en plasma entre los sujetos que no toman complementos vitamínicos y una disminución de la prevalencia de niveles bajos de folato, es decir, niveles inferiores a 3 ng/mL (7 nmol/L).¹⁹

Cada laboratorio debe establecer sus propios valores esperados para FOLA procesado en el sistema Dimension® EXL™.

Repetibilidad máxima observada

Las desviaciones estándar máximas observadas esperadas para la repetibilidad (precisión intra-ensayo) utilizando n = 5 duplicados en las siguientes concentraciones de analito son:

Concentración de FOLA	DE máxima aceptable
2.5 ng/mL [5.7 nmol/L]	0.5 ng/mL [1.0 nmol/L]
10.0 ng/mL [22.7 nmol/L]	1.2 ng/mL [2.8 nmol/L]

Es posible que el sistema no funcione correctamente si se excede la DE máxima aceptable.

Características específicas de funcionamiento

Los siguientes datos representan el rendimiento típico del sistema integrado de química Dimension® EXL™.

Precisión ^{20,e}			
Material	Media	Desviación estándar (%CV)	
	ng/mL [nmol/L]	Repetibilidad	Intra-laboratorio
Control de inmunoensayo Bio-Rad Liquechek™			
Nivel 1	2.1 [4.8]	0.09 [0.20] (4.3)	0.16 [0.36] (7.6)
Nivel 2	6.6 [15.0]	0.27 [0.61] (4.1)	0.36 [0.82] (5.5)
Nivel 3	9.6 [21.8]	0.30 [0.67] (3.1)	0.49 [1.11] (5.1)
Mezcla de sueros 1	2.3 [5.2]	0.11 [0.25] (4.8)	0.15 [0.34] (6.5)
Mezcla de sueros 2	16.7 [37.8]	0.36 [0.82] (2.2)	0.66 [1.50] (4.0)

e. Se utilizó la directriz EP5-A2 del CLSI/NCCLS. Durante 20 días se analizaron cada día dos ensayos independientes, con dos muestras de análisis para cada material de análisis. Liquechek™ es una marca comercial de Bio-Rad Laboratories, Irvine, CA 92618, EE. UU.

Comparación del método ²¹ Estadísticos de regresión ^f			
Método comparativo	Pendiente	Intersección ng/mL [nmol/L]	Coefficiente de correlación
FOL de Dimension Vista®	1.01	0.05 [0.11]	0.99
			N

f. Se utilizó la directriz EP9-A2 del CLSI/NCCLS. El método utilizado para ajustar la línea de regresión lineal fue el método de mínimos cuadrados ordinarios.

g. El intervalo de valores de folato en el estudio de comparación del método fue de 0.6 – 19.2 ng/mL [1.4 – 43.5 nmol/L].

Especificidad

Interferencia de hemólisis, ictericia, lipemia (HIL)

Se evaluó la presencia de sustancias interferentes en el método FOLA de acuerdo con la directriz EP7-A2 del CLSI/NCCLS.¹⁵ La deriva es la diferencia en los resultados entre la muestra de control (sin el interferente) y la muestra analizada (que contiene el interferente) expresada en porcentaje. Un valor de deriva superior al 10% se considera interferencia.

Sustancia analizada	Concentración de la sustancia	Folato ng/mL [nmol/L]	Deriva* %
Hemoglobina (hemolizado)	Hemoglobina (monómero)	Consulte las limitaciones	
Bilirrubina (no conjugada)	20 mg/dL [342 µmol/L]	5.2 [11.8] 16.8 [38.1]	< 10 < 10
Bilirrubina (conjugada)	20 mg/dL [342 µmol/L]	5.2 [11.8] 16.8 [38.1]	< 10 < 10
Lipemia (Intralipid®)	3000 mg/dL [33.9 mmol/L]	5.2 [11.8] 16.8 [38.1]	< 10 < 10

Intralipid® es una marca registrada de Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Alemania.

* Los resultados del analito no deben corregirse en función de esta deriva.

Sustancias que no causan interferencia

Las siguientes sustancias no interfieren con el método FOLA si están presentes en el suero en las concentraciones indicadas. Las inexactitudes (derivadas) debidas a estas sustancias son inferiores al 10% para concentraciones de folato de 5.2 ng/mL [11.8 nmol/L] y 16.8 ng/mL [38.1 nmol/L].

Sustancia	Concentración de la muestra	Unidades (SI)
Paracetamol (acetaminofeno)	20 mg/dL	1324 µmol/L
Amicacina	8.0 mg/dL	137 µmol/L
Ampicilina	5.3 mg/dL	152 µmol/L
Ácido ascórbico	6 mg/dL	342 µmol/L
Cafeína	6 mg/dL	308 µmol/L
Carbamazepina	3 mg/dL	127 µmol/L
Cloranfenicol	5.0 mg/dL	155 µmol/L
Clordiazepóxido	1 mg/dL	33.3 µmol/L
Clorpromazina	0.2 mg/dL	6.27 µmol/L
Colesterol	503 mg/dL	13 mmol/L
Creatinina	30 mg/dL	2.65 mmol/L
Dextrano 40	6000 mg/dL	1500 µmol/L
Diazepam	0.5 mg/dL	18 µmol/L
Digoxina	6.1 ng/mL	7.8 nmol/L
Eritromicina	6 mg/dL	81.6 µmol/L
Etanol	400 mg/dL	86.8 mmol/L
Etosuximida	25 mg/dL	1770 µmol/L
Furosemida	6 mg/dL	181 µmol/L
Gentamicina	1 mg/dL	21 µmol/L
Heparina	3 U/mL	3000 U/L
Ibuprofeno	50 mg/dL	2425 µmol/L
Inmunoglobulina G	5 g/dL	50 g/L
Lidocaína	1.2 mg/dL	51.2 µmol/L
Litio	2.2 mg/dL	3.2 mmol/L
Nicotina	0.1 mg/dL	6.2 µmol/L
Bencilpenicilina (penicilina G)	25 U/mL	25000 U/L
Pentobarbital	8 mg/dL	354 µmol/L
Fenobarbital	10 mg/dL	431 µmol/L
Fenitoína	5 mg/dL	198 µmol/L
Primidona	4 mg/dL	183 µmol/L
Propoxifeno	0.16 mg/dL	4.91 µmol/L
Proteína: Albúmina	6 g/dL	60 g/L
Proteína: Total	12 g/dL	120 g/L
Ácido salicílico	60 mg/dL	4.34 mmol/L
Teofilina	4 mg/dL	222 µmol/L
Triglicéridos	3000 mg/dL	33.9 mmol/L
Urea	500 mg/dL	83.3 mmol/L
Ácido úrico	20 mg/dL	1.2 mmol/L
Ácido valproico	50 mg/dL	3467 µmol/L
Vancomicina	10 mg/dL	69 µmol/L

Recuperación

Se analizaron individualmente las muestras de plasma y suero con niveles de folato que abarcaban el rango de medición analítico y como una mezcla de 1:1. Los valores observados se compararon con los valores esperados de cada mezcla.

Tipo de muestra	FOLA ng/mL [nmol/L]	FOLA ng/mL [nmol/L]	Mezcla de 1:1		FOLA % de recuperación
			Esperado ng/mL [nmol/L]	Obtenido ng/mL [nmol/L]	
Suero	3.0 [6.8]	16.4 [37.2]	9.7 [22.0]	10.1 [22.9]	104%
Suero	2.2 [5.0]	12.5 [28.3]	7.4 [16.8]	6.8 [15.4]	92%
Suero	4.7 [10.7]	14.6 [33.1]	9.7 [22.0]	9.6 [21.8]	99%
Suero	3.2 [7.3]	10.4 [23.6]	6.8 [15.4]	6.7 [15.2]	99%
Plasma	3.2 [7.3]	15.2 [34.4]	9.2 [20.8]	9.1 [20.6]	99%
Plasma	2.9 [6.6]	13.4 [30.4]	8.2 [18.5]	7.9 [17.9]	97%
Plasma	6.8 [15.4]	16.8 [38.1]	11.8 [26.7]	12.0 [27.2]	102%
Recuperación media:					99%

Límite de detección: 0.5 ng/mL [1.1 nmol/L]^b

El límite de detección (LoD) de FOLA es 0.5 ng/mL [1.1 nmol/L], determinado de acuerdo con la directriz EP17-A²² del CLSI y con proporciones de falsos positivos (α) inferiores al 5% y falsos negativos (β) inferiores al 5%; basado en 120 determinaciones, con 5 muestras en blanco y 5 muestras de bajo nivel.

El límite de blancos (LoB) es 0.2 ng/mL [0.5 nmol/L].

h. El LoD es la concentración mínima de analito que se puede detectar de manera fiable. El LoB es la concentración más alta que es probable que se observe en una muestra en blanco.

Clave de los Símbolos: Véase el panel adyacente.

Bibliografía: Véase el panel adyacente.

Dimension® EXL™, Dimension Vista®, LOCI® y Flex® son marcas comerciales de Siemens Healthcare Diagnostics.

© 2014 Siemens Healthcare Diagnostics

Reservados todos los derechos.

Bibliography/Literatur/Bibliographie/Bibliografia/Bibliografía:

- Shenkin A, Baines M, Fell G S et. al. Vitamins and Trace Elements. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Fourth Edition, 2006; 1100-1105.
- Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. Fourth Edition 2006; 1124-1127.
- Snow CF. *Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 and Folate Deficiency*. Arch Intern Med. 1999; 159:1289-1298.
- Ward PCJ. *Modern Approaches to the Investigation of Vitamin B12 Deficiency*. Clin Lab Med. 2002; 22:435-445.
- Klee GG. *Cobalamin and Folate Evaluation: Measurement of Methylmalonic Acid and Homocysteine vs Vitamin B12 and Folate*. Clin Chem. 2000; 46:1277-1283.
- Ermens AAM, Vlasveld LT, Lindemans J. *Significance of Elevated Cobalamin (Vitamin B12) Levels in Blood*. Clin Biochem. 2003; 36:585-590.
- Ullman EF, Kirakossian H, Switchenko AC, Ishkanian J, et. al., *Luminescent oxygen channeling assay (LOC®): sensitive, broadly applicable homogeneous immunoassay method*. Clin Chem. 1996; 42:9:1518-1526.
- Ullman EF, Kirakossian H, Sharat S, Ping Wu Z, Irvin BR, et. al. *Luminescent oxygen channeling immunoassay: Measurement of particle binding kinetics by chemiluminescence*. Proc.Natl.Acad.Sci. 2004; 91:5426-5430.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Collection of Diagnostic Blood Specimens by Venipuncture; Approved Standard—Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H3-A5 [ISBN 1-56238-515-1]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- Tietz Clinical Guide to Laboratory Tests. Fourth Edition. Alan H. B. Wu editor, 2006; 410-413, 1124-1127.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Procedures for the Handling and Processing of Blood Specimens; Approved Guideline—Third Edition*. CLSI/NCCLS document H18-A3 [ISBN 1-56238-555-0]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Tubes and Additives for Venous Blood Specimen Collection; Approved Standard—Fifth Edition*. CLSI/NCCLS document H1-A5 [ISBN 1-56238-519-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2003.
- Kricka LJ. *Human anti-animal antibody interference in immunological assays*. Clin Chem. 1999; 45:7:942-956.
- Vaidya HC, Beatty BG. Eliminating interference from heterophilic antibodies in a two-site immunoassay for creatine kinase MB by using F(ab')₂ conjugate and polyclonal mouse IgG. Clin Chem 1992; 38: 1737-1742.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Interference Testing in Clinical Chemistry; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP7-A2 [ISBN 1-56238-584-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
- Grimsey P, Frey N, Bendig G, et al. Population pharmacokinetics of exogenous biotin and the relationship between biotin serum levels and *in vitro* immunoassay interference. *Int. J. Pharmacokinet.* 2017;2(4): 247–256.
- Piketty ML, Prie D, Sedel F, et al. High-dose biotin therapy leading to false biochemical endocrine profiles: validation of a simple method to overcome biotin interference. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55(6):817-825.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *How to Define and Determine Reference Intervals in the Clinical Laboratory; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document C28-A2 [ISBN 1-56238-406-6]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2005.
- Pfeiffer C, Johnson C, Jain R, et al. Trends in blood folate and vitamin B-12 concentrations in the United States 1988-2004. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2007; 86; 718-727
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP5-A2 [ISBN 1-56238-542 9]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.
- Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline—Second Edition*. CLSI/NCCLS document EP9-A2 [ISBN 1-56238-472-4]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2002.
- Clinical Laboratory Standards Institute/NCCLS. *Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline*. CLSI/NCCLS document EP17-A [ISBN 1-56238-551-8]. CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2004.

Symbols Key Symbolschlüssel Explication des Symboles Interpretazione simboli Clave de los Símbolos



Do not reuse / Nicht zur Wiederverwendung / Ne pas réutiliser / Non riutilizzare / No reutilizar



Use By / Verwendbar bis / Utiliser jusque / Utilizzare entro / Fecha de caducidad



Batch Code / Chargenbezeichnung / Code du lot / Codice del lotto / Código de lote



Catalogue Number / Bestellnummer / Référence du catalogue / Numero di catalogo / Número de catálogo



Caution, consult accompanying documents / Achtung, Begleitdokumente beachten / Attention voir notice d'instructions / Attenzione, vedere le istruzioni per l'uso / Atención, ver instrucciones de uso



Manufacturer / Hersteller / Fabricant / Fabbicante / Fabricante



Authorized Representative in the European Community / Bevollmächtigter in der Europäischen Gemeinschaft / Mandataire dans la Communauté européenne / Mandatario nella Comunità Europea / Representante autorizado en la Comunidad Europea



Contains sufficient for <n> tests / Inhalt ausreichend für <n> Tests / Contenu suffisant pour <n> tests / Contenuto sufficiente per <n> saggi / Contenido suficiente para <n> ensayos



In Vitro Diagnostic Medical Device / In-Vitro-Diagnostikum / Dispositif médical de diagnostic in vitro / Dispositivo medico-diagnostico in vitro / Producto sanitario para diagnóstico in vitro



Temperature Limitation / Temperaturbegrenzung / Limites de température / Limiti di temperatura / Limite de temperatura



Consult Instructions for Use / Gebrauchsanweisung beachten / Consulter les instructions d'utilisation / Consultare le istruzioni per l'uso / Consultar las instrucciones de uso



Non-sterile / Nicht steril / Non stérile / Non sterile / No estéril



CE Mark / CE Zeichen / Marquage CE / Marchio CE / Marca CE



Contents / Inhalt / Contenu / Contenuto / Contenido



Reconstitution Volume / Rekonstitutionsvolumen / Volume de reconstitution / Volume di ricostituzione / Volumen de reconstitución



Level / Konzentration / Niveau / Livello / Nivel

2014-10_EFBS



Siemens Healthcare Diagnostics Inc.
500 GBC Drive
Newark, DE 19714 USA

Global Siemens
Headquarters
Siemens AG
Wittelsbacherplatz 2
80333 Muenchen
Germany

Global Siemens
Healthcare Headquarters
Siemens AG
Healthcare Sector
Henkestrasse 127
91052 Erlangen
Germany
Phone: +49 9131 84-0
siemens.com/healthcare

Global Division
Siemens Healthcare
Diagnostics Inc.
511 Benedict Avenue
Tarrytown, NY 10591
USA
siemens.com/healthcare

